FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925 **THÈSE** N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

FRANÇOIS ANTONINI

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1er janvier 1896, à Ajaccio (Corse)

LES RÉACTIONS CUTANÉES DE L'INSULINE

Président : M. le Professeur Léon BERNARD

PARIS
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine, 15

1925

LE DOYEN ..... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANCON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale
ALGRAVE ..	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN .	Pathologie médicale
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN ..	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULE	Pathologie médicale
BUSQUET ..	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT....	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie,
CHIRAY	Pathologie médicale
CLERC	Pathologie médicale
DEBRE ,,....	Hygiène.
I. DE JONC .	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médic.
FOIX	Pathologie médicale
GARNIER ..	Pathologie expérimentale.
HARVIER....	Pathologie médicale
HEITS-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX ...	Parasitologie.

MM.	
LABBE Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER..	Obstétrique.
LEMAITRE .	Oto-rhino-laryngogie.
LEMIERRE ..	Pathologie médicale
LEVY SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie médicale
LIAN	Pathologie médicale
MATHIEU....	Pathologie chirurgicale.
METZGER ..	Obstétrique.
MOCQUOT ..	Pathologie chirurgicale.
MONDOR ...	Phathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE ..	Pathologie médicale
RICHET Fils..	Physiologie.
ROUVIERE ..	Anatomie.
TANON	Pathologie médicale
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie
VILLARET ..	Pathologie médicale
WELTER ...	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

HM.	
CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT ..	Pathologie médicale
GUENIOT ...	Obstétrique

MM.	
RETTERER .	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DU COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE ..	Clinique médicale
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.

MM.	
OMBREDANNE.....	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY ..	Clinique médicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
TERRIEN ...	Clinique ophtalmologique.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD ..	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A la mémoire de mon Frère

A la mémoire de mes Grands-Parents

A la mémoire de mes oncles les abbés :

P.-A. Antonini, A.-L. Ottavi, *professeur,*

conseiller général.

A la mémoire de mes Cousins :

D.-A. Antonini,

J. Orsoni, avocat

A la mémoire de mes Cousins :

O. Ottavi,

F. Antonini.

morts pour la France

A la mémoire de tous mes Parents

A mon Père

Humble témoignage de mon affection

A ma Mère

faible gage de ma vénération

A mon Frère,

A ma Sœur

A tous mes Parents

A tous mes Amis

A mon Président de Thèse
Monsieur le Professeur Léon Bernard
qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé MÉRY

A mon MAITRE
Monsieur le Professeur agrégé Robert DEBRÉ
Hommage de respectueuse gratitude

A MM. les Docteurs :
OBERLIN, SEMELAIGNE, LELONG, LESCHI,
MARIANI ET SETA
A mes maîtres dans les Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

M. le Professeur C. Oddo (Marseille), 1914-1915

M. le Docteur Rist (Laennec), 1919-1920

M. le Professeur agrégé Mauclaire (Pitié), 1920

M. le Docteur Demelin (Lariboisière), 1920

EXTERNAT

M. le Docteur Devraigne (Charité), 1921

M. le Docteur Potherat, 1921

M. le Professeur agrégé Lardennois, 1922

M. le Docteur Babonneix (Charité), 1922-1923

M. le Docteur Pagniez (St-Antoine), 1923-1924

M. le Professeur agrégé Robert Debré, 1924-1925

INTRODUCTION

L'insuline a été découverte en Amérique il y a trois ans. Bientôt après, on l'a employée en France. On y a étudié, reconnu la valeur de la nouvelle méthode antidiabétique; on en a précisé la portée exacte.

Ce traitement donne lieu à deux sortes d'accidents. Les uns, essentiels à bien connaître, liés à l'hypoglycémie, ont été minutieusemnt étudiés dans leur mécanisme et leur traitement; les autres, les réactions cutanées, ont été longtemps négligés dans notre pays. Cependant, depuis quelques mois, ils ont retenu davantage l'attention : des publications paraissent où ils ont entraîné ou failli provoquer la mort du malade. A ce degré de gravité, ils sont rares, il est vrai. Mais souvent ils ont pu gêner le traitement, faire souffrir le malade; ils sont toujours un ennui pour le médecin.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'œdème et d'érythème insuliniens à l'Hôpital des Enfants malades, auprès de notre maître, le Professeur agrégé Robert Debré, qui nous inspira alors ce sujet : « les réactions cutanées de l'insuline ». Après l'historique de la question, nous nous étendrons particulièrement sur l'étude clinique de ces accidents; puis nous essayerons d'en donner la pathogénie d'après les idées que les différents auteurs ont émises à ce sujet et l'analyse des faits cliniques; nous terminerons par le pronostic, le diagnostic et le traitement.

Maintenant, au terme de nos études, nous avons à cœur d'apporter à nos maîtres l'hommage reconnaissant de l'élève. Nous désirons remercier tout particulièrement M. Devraigne, accoucheur des Hopitaux, et M. Pagniez, médecin à l'Hôpital St-Antoine, de la bienveillance qu'ils nous ont témoignée. Nous garderons de leur direction une empreinte définitive.

De l'enseignement de notre maître, le Professeur agrégé Robert Debré, nous ne dirons jamais assez le profit retiré. Près de lui nous avons appris l'importance de l'étude clinique minutieuse et méthodque du malade, condition d'un bon diagnostic, d'un pronostic exact et d'une thérapeutique raisonnée : nous lui devons tout en clinique infantile.

Nous tenons enfin à remercier M. le Dr Lelong, ancien interne des Hôpitaux de Paris, pour la part de renseignements et de conseils qu'il nous a donnée au cours de l'exécution de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Banting, dès le début de sa pratique de l'insuline, avait signalé la possibilité de réactions locales au lieu de l'injection. Il les mit sur le compte du taux élevé d'impuretés contenues dans les extraits pancréatiques. « Des mesures, dit-il, furent prises immédiatement, qui eurent raison de cette difficulté ». Cependant il ajoute : « maintenant, toutefois, certains échantillons d'insuline ont un effet analogue, la douleur lancinante durant environ 10 minutes, et jamais très sévère. L'effet local est une sensibilité au lieu de l'injection avec légère induration du tissu sous-cutané et rougeur de la peau. Ces réactions semblent considérables, mais, en réalité, n'égalent pas celles qu'on a vu à la suite d'injections de pituitrine, de caféine, de digitaline, strophantine ou camphre, et ne sont pas comparables à celles des injections de vaccins. Aucun cas sérieux de sensibilisation protéinique n'a été signalé ». Néanmoins, le savant canadien insiste sur les détails techniques de l'administration de l'insuline, sur la nécessité de ne soumettre la peau du diabétique, particulièrement du diabétique émacié, qu'à un trauma aussi petit que possible. Il fixe le calibre de l'aiguille à employer, et rejette la voie intra-muculaire, comme plus douloureuse et suivie, quelquefois, d'induration.

Plus tard, en janvier 1923, avec *Campbell* et *Fletcher,* Banting mentionne l'éruption d'urticaire insulinienne, malgré le degré de purification du produit, qu'il donne

comme « pratiquement débarrassé de protéines ».

Par contre, il ne fait pas mention des érythèmes. Cependant il rapporte l'observation d'une fillette âgée de 8 ans qui, pendant le traitement insulinien, eut une sévère angine à streptocoques, avec érythèmes et prurit, et engorgement ganglionnaire. Il ne semble pas qu'il se soit agi d'une scarlatine, car l'auteur n'indique à aucun moment la possibilité de la nature scarlatineuse de l'affection.

Après Banting, de nombreux auteurs américains ont insiste sur les réactions cutanées de l'insuline et les notent avec soin dans leurs observations sous le titre « réactions protéiniques », ou « maladie du sérum » (Sérum sickness).

Wilder, Bootby, Barborka, Kitchen, Adams, rapportent l'observation de 40 malades traités par l'insuline. En faisant usage de préparations diluées, nécessitant une injection sous un gros volume (5 cc. ou plus), ils ont noté souvent une douleur locale, suivie parfois, dans les 12 heures, d'une induration de la région, avec rougeur et douleur lancinante. Par l'emploi de préparations concentrées, ils ont observé parfois une induration habituellement indolore et sans inconvénient; mais, dans quelques cas, est survenue une zône de nécrose et escarrification dont les dimensions n'ont ordinairement pas dépassé 10 mms. de diamètre. Une fois seulement la zône nécrotique atteignit 4 cms. de diamètre. Ces derniers accidents furent attribués au tricresol employé au cours de la préparation de l'insuline pour empêcher les fermentations.

Ces mêmes auteurs, dans la même série de malades, n'ont observé de réactions généralisées, urticaire avec ou sans oedème, que dans trois cas. Ils les appellent « réac-

tions protéiniques » et les attribuent aux impuretés de la préparation. Ils ne les ont pas observées avec des produits purifiés.

Elliot, Joslin, Horace Gray et *Howard F. Root,* sur un total de 53 diabétiques, rapportent 4 cas de « protein réactions », d'éruption de papules d'urticaire, avec prurit, guéries, chez deux malades, par des bains de bicarbonate de soude et d'eau blanche. Aucun abcès ne se développa à la suite des injections d'insuline. Par contre, il y eut fréquement une petite induration, et, une fois, un petit ulcère crouteux, lié de toute évidence, disent les auteurs, à l'infection et probablement à une brûlure par le tricrésol.

Geyelin rend compte de l'usage de l'insuline chez un groupe de neuf enfants diabétiques, âgés de 2 à 9 ans. Dans trois cas, il a observé de l'urticaire et de l'oedème, et, chez deux de ces trois malades, des abcès au lieu de l'injection.

Allen et *Scherrill* parlent d'une douleur banale et pratiquement négligeable après la piquûre. Dans un cas seulement ils ont dû interrompre la cure d'insuline à cause de la douleur. Mais disent-ils, ces cas sont une rareté, et relèvent probablement d'une sensibilité anormale du sujet; cette difficulté sera sans doute temporaire dans tout cas grave. Avec des insulines purifiées, ces derniers auteurs n'ont observé que deux réactions locales légères. Auparavant, les accidents locaux, ou généralisés, n'avaient nécessité qu'exceptionnellement et toujours passagèrement, l'interruption du traitement.

Mills Sturtevant, de New-York, rapporte un cas de

« sensibilisation locale » à l'insuline, sous forme d'un nodule induré et douloureux. Les accidents se reproduisirent à chaque injection durant six semaines, pour disparaître complètement ensuite, spontanément. L'auteur les rapporte à un phénomène d'anaphylaxie locale.

Si, en Amérique, les réactions cutanées de l'insuline ont retenu l'attention des cliniciens, *en France*, du moins jusqu'à ces derniers mois, les auteurs se sont bornés à les signaler, sans y attacher d'importance.

Marcel Labbé (1) n'en fait pas mention.

Rathery, à côté des accidents liés à l'hypoglycémiet guéris par l'absorption de sucre, cite des accidents locaux « oedème, et, surtout, poussées très fugaces d'urticaire avec érythème survenant à la suite d'injections répétées ».

Lereboullet (2), en septembre 1923, écrivait : « on a insisté sur la possibilité d'abcès, et Geyerling en a rapporté quelques cas. Jamais, à ma connaissance, ils n'ont été notés avec les insulines françaises. On a observé quelques réactions de type sérique, telles qu'urticaire, oedème, elles sont possibles, mais rares, et sans importance pratique ». Cependant, en juillet 1924, il publiait une très importante observation d'intolérance cutanée à l'insuline; son intérêt est tel que nous tenons à la rapporter plus bas intégralement. Les accidents constatés ont été des plus graves; ils ont obligé, dit l'auteur, à rendre le traitement discontinu, en ont diminué l'efficacité et ont été, sinon en totalité, du moins pour une bonne part, responsables de la mort de la malade.

---

(1) *Journal médical français,* sept. 1923.
(2) *Journal médical français,* sept. 1923.

Et peu après *Mauriac*, en janvier 1923, rapportait un cas où successivement, l'insuline Roussel, l'insuline de son laboratore, l'insuline Byla, l'endopancrine d'Ambard, déterminèrent des abcès stériles au lieu de l'injection, à telle enseigne qu'il devint impossible de continuer l'insuline française. L'insuline américaine, au contraire et fort heureusement, fut d'emblée bien supportée et permit de réduire la menace du diabète.

Le *Pr Nobécourt* insiste sur les accidents locaux déterminés par l'insuline. Chez une enfant de sept ans et demi, la grosse infiltration locale l'a empêché de poursuivre le traitement. Et il ajoute : « les infiltrations et la formation d'abcès au niveau des injections d'insuline sont un inconvénient des cures prolongées. Il peut en résulter des inconvénients dans la poursuite du traitement. Certains enfants les refusent énergiquement ».

L'auteur, dans le même article, parle longuement des oedèmes.

Sur les oedèmes insuliniens, MM. *Léon Blum* et *Schwab* insistèrent les premiers, en juillet 1923. Après les avoir établis, avoir essayé de les expliquer, ces auteurs ajoutaient : « chez les malades prédisposés aux oedèmes, cette hydratation peut prendre de telles proportions qu'il faut cesser l'emploi de l'insuline ».

Un an plus tard, en juillet 1924, MM. *Widal, Abrami, A. Weil et Laudat* faisaient la critique de la théorie de Blum et Schwab, et donnaient un autre mécanisme très intéressant des oedèmes insuliniens.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(*Recueillie personnellement auprès de notre maître le Docteur DEBRE*).

W. Joséphine, 8 ans, entre à la salle Blache, à l'hôpital des Enfants malades, le 11 septembre 1924, à 8 heures, pour coma diabétique.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ou personnels, sauf une varicelle il y a quelques années.

L'enfant a été bien portante jusqu'à 7 ans, jusque vers août 1923. Envoyée à la campagne; elle y présente de l'amaigrissement. Au bout de six semaines, elle consulte, et on trouve du sucre dans l'urine. Un régime est prescrit, composé de pommes de terre, choux, pain pour diabétiques.

Depuis cette époque, l'enfant présente de la polydipsie, de la polyurie, de la glycosurie.

Cependant l'enfant peut mener une vie normale et va à l'école.

Du 16 août au 18 septembre 1924, elle fait un deuxième séjour à la campagne.

Le 8 septembre, elle est prise de douleurs abdominales, de dyspnée, et a deux vomissements.

Le 9 septembre, elle s'alite et refuse la nourriture.

Le 10 septembre, douleurs abdominales, dyspnée, vomissements, reprennent.

Dans la nuit du 10 au 11 septembre, l'enfant perd con-

naissance et c'est le 11 septembre, à 8 heures, qu'elle entre à l'hôpital dans le coma.

On réchauffe l'enfant; elle reçoit de l'huile camphrée sous la peau, XX gouttes de solubaïne par la bouche; on lui injecte 150 cm3 de sérum glucosé sous-cutané et on lui en fait ingérer une quantité égale. Aussitôt après est faite une injection intramusculaire de 5 cm3 d'insuline Roussel, vingt unités cliniques. L'effet en est rapide : l'état d'obnubilation s'améliore dans le cours de la matinée. On injecte encore 10 cm3 d'insuline intramusculaire, ce qui porte à 60 le nombre d'unités cliniques reçues dans la journée.

Le 12 et le 13 septembre, il est injecté 80 unités cliniques dans le muscle. Le coma s'est amélioré chaque jour; plus d'odeur acétonémique de l'haleine, plus de sucre dans les urines; il persiste un pouls rapide à 112, avec respiration profonde et une certaine obnubilation.

Le 14 septembre, l'injection d'insuline du matin provoque une crise convulsive d'hypoglycémie avec hyperthermie à 40, amendée à 11 heures du matin par 150 Gs. de sérum glucosé hypertonique sous la peau, et une quantité égale en ingestion. Malgré une température élevée, à 40, le soir, une seconde injection d'insuline sst faite.

Le 15 septembre la dose d'insuline journalière injectée est de 40 unités cliniques; le 16 elle est de 60, du 17 septembre au 11 octobre inclus de 40 unités cliniques. Dès le 18 septembre, l'enfant était définitivement tirée du coma elle avait un bon aspect général, une respiration normale; ni sucre, ni acétone dans l'urine.

Le 5 octobre apparaît de *l'œdème net* de la région lombaire et des membres inférieurs.

Du 8 au 11 octobre on change l'insuline Roussel contre l'endopancrine Deslandres. A cette date, et en 4 jours, l'enfant a augmenté de 1 kg. 900, soit de près de 500 grs par jour.

Le 12 octobre on revient à l'insuline Roussel, 40 unités cliniques du 12 au 18 octobre inclus; 80 unités cliniques les 19, 20 et 21 octobre.

Le 21 octobre, *l'œdème* est de nouveau plus marqué.

Le 22 octobre, la dose d'insuline injectée est de 150 unités cliniques Roussel, et du 23 au 25 octobre, de 30 unités cliniques Byla.

Le 23 octobre l'enfant est un peu abattue et ne mange pas de tout ce qu'on lui donne. La température fait un petit crochet à 37.6.

Le 25 octobre, la perte de l'appétit s'accentue, l'abattement augmente et l'enfant ne joue pas. La gorge est un peu rouge. Le soir la fièvre s'élève à 39.

Du 26 au 28 octobre, elle reçoit 50 unités cliniques Byla.

Le 26, à l'œdème s'adjoint une *eruption scarlatiniforme* des 4 membres.

Les bras, les avants-bras, les jambes, les cuisses sont couverts de larges placards finement granités, rouge vif, irréguliers dans leurs contours; la gorge est encore un peu rouge; l'enfant ne prend aucune nourriture. La température est de 38.4 le matin, 38.6 le soir.

Le 27 au matin, l'érythème a complètement disparu, aussi brusquement qu'il était survenu. L'état de l'enfant semble légèrement amélioré. Malgré tout la température reste à 37.9 pour remonter le soir à 38.5.

Le 28 octobre elle est de 39.2 le matin, 40 le soir, et on découvre un gros *abcès* de la fesse gauche. En même temps les phénomènes cutanés sont très intenses et de deux ordres : œdèmes, erythèmes.

L'enfant est boursoufflée par un *œdème généralisé* très important. Le faciès est boufli; les paupières sont tuméfiées; les membres inférieurs et supérieurs sont boudinés; le bracelet que porte l'enfant est devenu trop petit et marque son empreinte dans les tissus œdématiés. C'est un œdème blanc, dur, tendu que le doigt déprime difficilement en godet; il n'est pas douloureux, la malade n'accuse aucune souffrance.

Sur ce fond d'œdème l'erythème a reparu, scarlatiniforme, aux quatre membres; il est rouge plus sombre que lors de la première atteinte, ses larges placards s'effacent à la pression du doigt pour reparaître aussitôt après.

L'état général est mauvais.

Le lendemain 29 octobre, l'enfant est très abattue, presque somnolente; on porte à 60 le nombre d'unités cliniques d'insuline injectée. La température est élevée, à 39.9 le matin, à 38.6 le soir. Les phénomènes cutanés sont à leur maximum.

L'œdème a augmenté considérablement : c'est maintenant une infiltration diffuse de tout le tégument.

L'érythème s'est généralisé, plus ardent, plus foncé que la veille. Le tégument infiltré présente une teinte rosée diffuse sur laquelle se détachent de vastes nappes scarlitiniformes formées, à un examen attentif, de petits éléments surélevés très rapprochés les uns des autres. Irrégulières dans leurs contours, les plaques d'érythème

sont plus accusées à certains plis de flexion, au coude et dans l'aine, aux points de pression : dos et fesses. Elles s'effacent à la pression du doigt. Au pli du coude, des deux côtés, se remarque un petit piqueté hémorragique.

Il n'y a pas de desquamation. Cependant la langue est légèrement dépouillée à la pointe et sur les parties antérieures des bords. La gorge est un peu rouge.

Il n'y a ni adénopathie, ni arthralgie. Le foie et la rate sont normaux.

Le jour suivant 30 octobre, on injecte encore 60 unités cliniques Roussel. L'érythème a complétement disparu, sauf aux membres inférieurs où d'ailleurs il se devine à peine. Cependant la température est encore de 39.9 le matin, de 38.4 le soir.

De même, les oedèmes ont diminué; les téguments sont moins infiltrés, la face est moins bouffie.

Le 31 octobre, on continue l'Insuline Roussel à la dose de 80 unités cliniques car l'enfant présente une légère odeur acétonémique de l'haleine.

La température remonte à 39 et s'y maintient le soir encore. Les érythèmes ont disparu; l'œdème persite, moins marqué. On constate un *gros abcès* de la fesse droite qu'on incise le lendemain 1er novembre. Il s'écoule un pus épais qui se révèle au miscroscope être à straphyloques.

La température tombe partiellement. On injecte 20 unités cliniques Roussel et 60 unités Byla. L'oedème n'a pas varié depuis la veille.

Depuis l'enfant a été suivie et traitée à l'insuline Byla. Il persiste eencore un certain degré d'oedème qui se traduit par une légère infiltration des cuisses et de la bouffissure de la face. Mais l'état général est excellent.

Les injections pratiquées ont été toutes faites dans le muscle.

Le 2 février, on pratique une injection sous-cutanéé à la face externe de la cuisse droite. L'injection se montre douloureuse. Dans la journée apparaît autour du point de la piqûre un placard rouge, des dimensions d'une paume de main, infiltré, dur, douloureux. La douleur spontanée persiste toute la journée. Les jours suivants l'enfant ne peut se coucher sur la cuisse droite, car la pression provoque de la douleur; elle refuse les injections sous-cutanées.

Le placard rouge pâlit peu à peu et ne disparaît qu'au 6ème jour.

Actuellement, *il persiste une certaine bouffissure de la face, discrète, et une légère infiltration des cuisses.* Le pincement en masse de cette région détermine un aspect ortié des téguments, preuve qu'il s'agit bien d'oedème et non d'engraissement.

OBSERVATION II

Un cas de sensibilisation aux insulines impures, avec accidents d'anaphylaxie locale chez une petite fille; par M. Pierre Mauriac. (1)

Une petite fille de cinq ans est soignée par l'insuline depuis près d'un an. Du mois de février au mois d'août 1924, le résultat est parfait : avec une ou deux piqûres d'insuline par semaine, on maintient facilement la glycosurie à moins de 5 grammes, sans acétonurie, alors qu'avant la cure d'insuline le régime n'avait pu faire baisser la glycosurie au dessous de 40 grammes par litre. A noter que les injections sont douloureuses quelle que soit la marque employée.

A partir du mois d'août, les choses vont moins bien, la glycosurie devient plus difficilement réductible, des traces d'acétone apparaissent, et on doit rapprocher les injections d'insuline : une par jour, puis peu à peu deux injections quotidiennes.

En septembre, la maman m'écrit que la petite malade a présenté deux piqûres infectées, et qu'il a fallu inciser les abcès; de plus les injections deviennent de plus en plus douloureuses.

En octobre trois nouveaux abcès apparaissent que l'on doit inciser et qui guérissent d'ailleurs bien ; mais ces incisions sont très pénibles, toutes les injections sont très

(1) *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*. 25 janvier 1925

douloureuses et laissent après elles des noyaux douloureux. On me ramène l'enfant, que je trouve fatiguée, amaigrie, avec une acétonurie forte et une grosse glycosurie.

Je constate les faits suivants : dès que l'injection est faite, sous-cutanée ou intra-musculaire, la malade éprouve une douleur aiguë, puis une sensation de prurit intense durant une demi-heure et qui correspond à un érythème local. Pendant vingt-quatre heures la région infectée est douloureuse ; souvent même on la voit se tuméfier en quelques heures, la peau prendre un aspect luisant et violacé : et dans ce cas la douleur est telle qu'elle arrache des cris à la malade. Au bout de vingt-quatre heures, cette phase aigüe s'atténue, il reste un noyau induré, douloureux au toucher qui, ou bien se résorbe ou bien suppure : la suppuration peut d'ailleurs apparaître tantôt deux-trois jours après la piqûre, quelquefois huit-dix jours après.

Peu à peu les phénomènes douloureux sont tels, les incisions d'abcès si fréquentes que la cure par l'insuline devient pour notre petite malade un vrai martyre : nous nous voyons obligé d'inciser en quinze jours 18 abcès dans la région des fesses et des cuisses. Et il faut remarquer que l'insuline injectée dans ces conditions n'agit que faiblement, en particulier sur l'acétonurie que toutes ces suppurations favorisent et qui monte au-dessus de 1 gramme. Persuadé que de tels accidents ne sont pas d'ordre infectieux (le pus est aseptique), mais que nous nous trouvons en présence d'une sensibilisation particulière de notre malade aux insulines injectées, nous essayons de changer de produit : nous abandonnons donc l'insuline Roussel pour l'insuline de mon laboratoire, puis

l'insuline Byla, les mêmes réactions se produisent et les mêmes abcès. Des essais de désensibilisation suivant la méthode de Besredka restent sens effet. Les parents de l'enfant me supplient de la laisser tranquille et de la laisser mourir, tant elle souffre; d'ailleurs, de moi-même j'interromps les injections que je cherche à remplacer par des lavements (40 centimètres cubes d'insuline Chabanier deux fois par jour), ou par de l'insuline en poudre que la malade prise. Aucun résultat n'est obtenu sur l'acétone et le sucre; à noter que dès que la malade prise l'insuline un érythème subit apparaît autour des narines, comme chez les malades atteints de coryza aigu, et qui dure une demi-heure.

Je dus laisser ainsi l'enfant sans traitement insulinique pendant trois jours : la somnolence s'installait, l'acétonurie était de 2 gr. 50, la glycosurie baissait; l'enfant ne se nourrissait plus et maigrissait à vue d'œil. Je découvris par bonheur dans un tiroir de mon laboratoire un tube d'insuline Liby (américain) et pus en faire deux injections : l'effet fut merveilleux, pas de douleur à la piqûre, et disparition immédiate du subcoma. Il était donc bien évident que cette enfant, sensibilisée à certaines insulines, ne l'était pas à l'insuline américaine. J'essayai alors de m'en procurer et par l'intermédiaire de M. Rathery qui avait vu l'enfant en consultation, je m'efforçai d'obtenir des insulines anglaises ou américaines. Peine perdue; un protectionnisme draconien empêche l'introduction en France de produits pharmaceutiques étrangers; pour les obtenir il faut faire une demande de licence sur papier timbré que l'on envoie au ministère des Finances mais pendant ce temps la malade a le temps de mourir.

J'essayai alors l'endopancrine de M. Ambard (insuline purifiée) ; les mêmes réactions douloureuses se produisirent avec gonflement, mais sans abcès.

Enfin un membre de la famille se rendit à Bruxelles, acheta de l'insuline anglaise qu'il expédia par avion : le remède arriva à temps à Bordeaux, pour tirer l'enfant de son mauvais pas. Aujourd'hui la cure est continuée avec l'insuline anglaise : l'acétonurie a disparu, le sucre avec une ration de 80 grammes d'hydrates de carbone se maintient entre 10-20 grammes par vingt-quatre heures ; l'enfant a retrouvé son entrain et engraissé de 5 kilos.

Ainsi cette malade n'était pas sensibilisée à l'insuline proprement dite, mais aux impuretés qui accompagnent ce produit et que les laboratoires français n'ont pas encore réussi à éliminer.

M. Dupérié. Il y a lieu de féliciter M. Mauriac de sa très belle et très intéressante observation. Il s'agit évidemment d'une sensibilisation excessive du sujet vis-à-vis des insulines françaises. Mais je me demande si par la suite cette petite malade ne risque pas de se sensibiliser aux injections d'insulines anglaises ou américaines comme elle s'est sensibilisée à l'insuline française. Quoi qu'il en soit, il y a lieu de regretter et de critiquer le protectionnisme outrancier qui empêche de se procurer certains remèdes étrangers.

M. Mauriac. Je dois ajouter que, même en prise, l'insuline déterminait une violente réaction, preuve qu'il s'agissait bien de sensibilisation.

M. Damade. M. Mauriac a-t-il essayé de désensibiliser sa malade ?

M. Mauriac. Oui, mais j'ai dû y renoncer à cause des douleurs.

OBSERVATION III

Publiée par M.M. Lereboullet, Lelong, Frossard, dans : « Bull. et Mem. de la Société Med. des Hop. de Paris » 31 *juillet* 1924.

Observation «. — G... (Alexandra), quatre ans et demi, Polonaise. entre dans le service le 26 février 1924, pour fatigue, asthénie et paresse intellectuelle.

Rien de spécial à signaler dans les antécédents héréditaires et personnels de la malade.

Le début de l'affection actuelle est récent : c'est vers février 1924 que l'enfant a changé de carcatère, est devenue indifférente, paresseuse. Puis l'appétit a disparu, l'anorexie contrastant avec une soif inextinguible.

A l'examen, on reconnaît vite que ces symptômes relèvent de l'existence d'un diabète; l'état général est relativement satisfaisant, les urines contiennent 96 gr. 30 de glucose par vingt-quatre heures, 0 gr. 15 d'acétone; mais la glycémie est particulièrement forte (3 gr. 25 par litre de sérum) et permet de redouter l'évolution rapide de ce diabète. Aussi mettons-nous d'emblée la petite malade à l'insuline (dix unités Byla par jour, administrées en deux fois, avant chaque repas). Avant le début du traitement, nous relevons que la peau de l'enfant est sèche, rugueuse, écailleuse, craquelée, particulièrement aux joues et aux jambes.

Pendant les trois premières semaines environ, le traitement est bien supporté. La glycosurie s'abaisse à une moyenne de 10 grammes par vingt-quatre heures, l'acétonurie disparaît.

Le 4 mars, par suite de l'éclosion dans la salle d'un cas de rougeole, l'enfant reçoit une injection préventive de 4 *c. c. de sérum de convalescent de rougeole. Le 10 mars,* par suite d'une menace d'épidémie de diphtérie, elle reçoit de même, à titre préventif, 20 *c. c. de sérum antidiphtérique.* Ces deux injections préventives de sérum nous paraissent devoir retenir l'attention, car elles ont probablement joué un certain rôle dans l'étiologie des accidents que nous avons vu survenir ultérieurement.

A partir du 16 mars — soit vingt et un jours après le début des injections d'insuline, douze et six jours après les piqûres de sérum, — on remarque, une demi-heure après chaque injection d'insuline, une éruption généralisée d'*urticaire,* extrêmement fugace. Au point même de la piqûre, on note un léger empâtement avec rougeur, qui ne persiste pas.

Dès le 21 mars, les crises urticariennes, rythmées par chaque piqûre, se compliquent d'un *état œdémateux* généralisé et permanent et le poids de la malade s'élève progressivement de 16 kilosfr. 850 à 17 kilogr. 800. Les urines contiennent une légère quantité d'albumine, sans cylindre.

Du 26 mars au 6 avril, en raison d'une diarrhée très intense, on cesse l'insuline. Pendant cette interruption de traitement, l'urticaire et l'œdème disparaissent le poids retombant de 17 kilogr. 800 à 15 kilogr. 800. Par contre, le sucre urinaire atteint 102 gr. 20, avec 0 gr. 25 d'acétone.

Les 7, 8, 9 avril, la reprise de l'insuline, aux mêmes doses, est suivie de la réapparition, après chaque injection, d'*urticaire* avec prurit intense; l'*œdème* s'accuse à nouveau, le poids revient en trois jours à 17 kilogr. 750.

Parallèlement la glycosurie retombe à 7 gr. 50 et l'acétonurie disparaît.

Du 10 au 14 avril, une nouvelle cessation de l'insuline aboutit rapidement à la rétrocession des œdèmes, à la suppression des crises urticariennes, à la diminution du poids: mais aussitôt les symptômes diabétiques s'aggravent, la glycosurie atteignant, le 14 avril, 114 gr. 50, avec 0 gr. 57 d'acétone.

Du 15 au 21 avril, on reprend le traitement. Cette fois, dans l'espoir de *désensibiliser* la malade, on injecte une demi-heure avant la dose normale, une très minime quantité d'insuline. Malgré cette précaution, les crises d'urticaire reparaissent, quoique moins intenses.

Le 22 avril, rougeole avec fièvre à 38°5, Koplick net, éruption de moyenne intensité : on passe l'enfant au pavillon spécial des rougeoleux, et on cesse l'insuline pendant la phase fébrile de la maladie. Le sucre urinaire monte le 27 avril à 156 gr. 70, et l'acétonurie passe à 0 gr. 72.

Du 27 avril au 1er mai, on reprend l'insuline, à la dose de 10 unités Byla par jour, comme antérieurement. Comme auparavant, chaque piqûre est suivie d'une éruption urticarienne De plus, il est net qu'à égalité de dose, l'action médicamenteuse est devenue beaucoup moindre, la glycosurie se maintenant entre 76 et 80 grammes par jour.

Le 2 mai, le malade revient dans le service. Elle a été *très fatiguée par sa rougeole;* elle est continuellement subfébrile, tousse un peu; l'auscultation des poumons fait entendre des râles sibilants et ronflants disséminés. Sur la lèvre inférieure, on note une ulcération du diamètre d'une pièce de 2 francs, à fond sanieux, faisant craindre l'apparition du noma.

Du 2 au 7 mai, on augmente progressivement les doses d'insuline, et on arrive à 30 unités Byla par jour. Cependant la glycosurie reste aux environs de 60 grammes par jour. De plus, les symptômes d'intolérance cutanée s'exagèrent.

Le 8 mai, on remplace l'insuline Byla par l'insuline Roussel, à la dose de 15 c.c. par jour, ce qui paraît représenter une dose plus active. Ce changement aboutit à une diminution de la glycorusie qui tombe à 20 grammes, mais l'acidose continue à augmenter, et atteint en quelques jours 1 gr. 15.

Le 12 mai, les symptômes cutanés sont à leur maximum; ils sont véritablement alarmants et occupent le premier plan de la scène clinique. Les réactions cutanées observées sont de deux ordres : réaction locale, réaction généralisée.

a) *Réaction locale :*

Au point même de chaque injection, on note, dans l'heure qui suit, l'apparition d'un placard érysipéloïde, rouge vineux, dur, douloureux, empâtant le tiers ou même la moitié de la région fessière. Le placard a un aspect inflammatoire; il est chaud au toucher, véritablement pseudo-phlegmoneux. Cependant l'évolution ultérieure montre qu'il n'y a pas de suppuration. Cette réaction atteint son maximum dans la deuxième heure qui suit l'injection, puis elle s'atténue; elle n'est jamais complètement disparue à l'heure de la piqûre suivante et l'on est obligé de varier les points injectés : fesses, épaules, muscles spinaux. A l'épaule, l'une des réactions prend le type escarrotique.

b) *Réaction généralisée :*

En outre, toute la surface est couverte *d'éruptions éphémères,* polymorphes, rythmées par chaque piqûre, survenant sur un *fond permanent d'érythrodermie et d'œdème.* Ce fond érythro-œdémateux augmente de jour en jour, faisant monter le poids de la malade de 16 kilogrammes à 19 kilogr. 250.

Ce qui frappe dès l'abord, c'est l'aspect rouge écarlate de tout le tégument. Cette rougeur prédomine dans la région dorsale, sur la face antérieure de l'abdomen, au niveau des plis (base du cou, région inguino-crurale) : c'est un *érythème généralisé,* qui s'efface à la pression du doigt, et desquame très finement.

De plus, la peau est infiltrée par un *œdème également* généralisé. La figure est bouffie, les paupières tuméfiées, les creux sus et sous claviculaires comblés. A la région lombaire, l'œdème forme un gros bourrelet dans lequel s'impriment les plis de la chemise. Plus bas, il élargit la racine des cuisses en gigot, tuméfie les grandes lèvres, arrondit les jambes en poteau, gonfle le dos des pieds. Partout, il se laisse facilement déprimer en godet par le doigt. Il est douloureux et la malade pousse des cris incessants.

Sur ce fond érytro-œdémateux se développent des *éruptions* de types variés, déclenchées par chaque piqûre, revêtant leur maximum une à deux heures après chaque injection. Ce sont d'abord des papules d'*urticaire, disséminées* sur tout le corps, fugaces, mais réapparaissant en poussées successives, extrêmement prurigineuses. Ce sont aussi des éléments rouge vif, maculo-papuleux, d'aspect *rubéoliforme,* visibles surtout sur l'abdomen et la face interne des cuisses. En d'autres endroits, ce sont

des placards plus larges, de vastes nappes *scarlatiniformes* dont la teinte violacée tranche sur le fond rouge plus clair de l'érythrodermie, et qui sont nettes particulièrement aux plis inguinaux et poplités. Çà et là enfin, on trouve quelques points *purpuriques*.

L'état général est franchement mauvais. La malade est abattue, prostrée. La fièvre est en plateau à 39°-40°. Le pouls est rapide, à 130; la tension artérielle, mesurée au Pachon, est de : Mx 9 1/2, Mn 6 1/2; les bruits du cœur sont accélérés, un peu assourdis. La malade tousse et les poumons sont encombrés de râles de bronchite, avec des sous-crépitants aux deux bases. L'appétit est nul, la soif vive, le ventre ballonné, la constipation marquée. Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal droit; la rate n'est pas perceptible. La malade perd une partie de ses *urines* et il est devenu impossible de rapporter les dosages à la quantité par vingt-quatre heures. Les urines contiennent par litre 81 grammes de glucose, 1 gr. 15 d'acétone, 0 gr. 74 de chlorure (la malade est au régime lacté), 0 gr. 15 d'albumine et des traces d'urobiline.

L'examen du sang donne :

Dosage de l'urée ..... 0 gr. 38 par litre.

Numération globulaire :

Hémoglobine 90

Globules rouges 3.270.000

Globules blancs 8.400

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 52

— èosinophiles 4

— basophiles 9

Grands mononucléaires	12
Moyens —	20
Lymphocytes	3

15*mai*. Le tableau clinique restant aussi alarmant, nous estimons impossible de continuer l'insuline et. malgré l'acidose grandissante, nous suspendons la médication.

Immédiatement les symptômes cutanés rétrocèdent avec une extrême rapidité : en deux jours, la température descend de 39° à 37°6, les érythèmes, l'urticaire, les œdèmes disparaissent, une diurèse abondante s'établit et le poids tombe de 19 kilogr. 250 à 15 kilogr. 500.

Malheureusement, malgré un régime alimentaire strictement réglé, le dibaète s'aggrave : l'acidose s'élève à 1 gr. 47 par litre, le sucre se maintient à 52 grammes.

Le 17 *mai* au matin, la malade, somnolente, présente l'aspect typique du *précoma* : odeur aigrelette de l'haleine, faciès livide, yeux excavés, cœur rapide, pouls mou et incomptable, tension artérielle très basse, impossible à mesurer, pas d'urines.

On reprend alors d'urgence l'insuline. Pour essayer de *désensibiliser* la malade, on prépare une dilution d'insuline au 1/100, dont on injecte de quart d'heure en quart d'heure 1 c. c., 5 c. c., 10 c. c., puis la première dose active de 15 c. c. d'insulyl Roussel non diluée.

Pendant ce temps, le *coma* se confirme : odeur acétonémique de l'haleine, torpeur complète, facies pâle pseudo-péritonéal, respiration de Kussmaul, refroidissement des extrémités, pouls imperceptible, tension artérielle impossible à prendre.

On fait à 13 h. 15 une deuxième injection de 25 uniés, et à 16 h. 30 une troisième injection de 20 unités. Malgré

l'essai de désensibilisation, chaque piqûre déclenche une forte éruption d'urticaire; en quelques heures, l'œdème reparaît aussi marqué que les jours précédents, et le soir même, la température est à 39°5.

A 19 h. 30, la malade, qui depuis midi a reçu 60 unités d'insuline, est sortie du coma, complètement consciente; elle est assise sur son lit, la figure cramoisie, les extrémités réchauffées, le pouls à 150, la respiration calme. En même temps que l'insuline, elle a reçu par la bouche LV gouttes de solubaïne, fractionnées en trois prises, et 10 c.c. d'huile camphrée. A 21 heures, on injecte encore 10 unités, ce qui porte la dose de la journée à 70 unités.

Le 18 *mai,* la malade est calme. La tension artérielle est à 9 1/2-8. Dans un échantillon d'urines, on trouve 35 grammes de glucose par litre, avec seulement 0 gr. 32 d'acétone. Pendant cette journée, la malade reçoit encore 55 unités d'insuline, et, la tension artérielle se maintenant très basse, L gouttes de solubaïne en cinq prises de X gouttes.

Mais les œdèmes ont reparu et ont repris toute leur intensité. Le poids en un jour est remonté à 18 Kgr. 350, la fièvre est à 40°7. Nombreux râles sous crépitants aux bases. Escarre sacrée. Urticaire à chaque injection.

Le 19 *mai.* La température reste à 40° matin et soir. Le pouls est à 150; la tension à 11-7. L'escarre sacrée s'aggrave rapidement. La malade reçoit 40 unités d'insuline. Un échantillon d'urine contient 2 grammes de glucose par litre; il n'y a plus d'acétone.

La malade meurt dans la nuit du 19 au 20 mai.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Observation IV. Wilder, Brootby.... Adams

« Le malade du cas n° 2 était resté 5 jours sans insuline, et reçut, le 2 décembre 1922, à 8 h. 10, 30 unités d'iletin 7222845, suivies d'un léger repas. A 8 h. 15, il eut des nausées, son visage devint vultueux; il eut des vomissements. Une douleur intense survint à l'épigastre, suivie de diarrhée et de sueurs profuses. Le pouls, d'abord plein et fort, devint faible et petit. 100 grs de jus d'orange furent administrés par la bouche. A 9 heures, le malade était moins abattu, et, vers 9 h. 10, tous les symptômes disparurent; le pouls était bien frappé, à 86 pulsations à la minute. Cette réaction fut attribuée à l'hypoglycémie, en particulier, à cause de la cessation brusque des symptômes après l'administration du jus d'orange. Nous fûmes détrompés, toutefois, dès que le dosage du sucre sanguin nous parvint. Le sans prélevé à 8 h. 45 contenait 270 mgs. de sucre par 100 cc. A 10 h., une éruption modérée d'urticaire se développa autour du bras et, s'étendant un peu, à la face, montrant de toute évidence que la réaction était liée non à l'hypoglycérine, mais à un effet protéinique. »

Observation V. — Wilder, Brootby.... Adams.

« Le cas 7 (A 382444), une fillette âgée de 2 ans reçut de l'insuline à des doses mal calculées, mais sans réaction, du 23 septembre au 1er octobre 1922. Suivit une période de 5 jours sans injections. L'insuline 5000 fut alors commencée et, au 3e jour, le 8 octobre, de l'urticaire généralisée surgit sur le corps entier, persistant tout le jour, et aggravée le lendemain par une petite dose. L'insuline fut interrompue temporairement, mais une semaine plus tard, le 18 octobre, 0,5 cc. d'iletin 5025 produisit une réaction plus grave encore. Une éruption rouge généralisée apparut sur le corps 5 minutes après l'injection, accompagnée de rougeur des yeux et de bouffissure de la face. La respiration devint difficile, et le pouls rapide. L'éruption rouge céda bientôt la place à une éruption papuleuse prurigineuse. Le tableau était si alarmant que les parents retirèrent l'enfant de l'hôpital. »

VI. *Observations rapportées par Geyelin*

La présente communication rend compte de l'usage de l'insuline chez un groupe de 9 enfants diabétiques, âgés de 2 à 16 ans.

1) Malade âgée de 2 ans. Diabète remontant au 1er juin 1922.

Commencement du traitement insulinien : 16 août 1922.

Maladie du sérum : Du 6 au 8 septembre, urticaire et œdème.

2) Malade âgée de 9 ans. Diabète remontant à janvier 1921.

Commencement du traitement insulinien : 30 août 1922.

Maladie du sérum : Légers signes durant quelques heures, un jour seulement, le 4 septembre.

3) Malade âgée de 9 ans. Diabète remontant à février 1919.

Commencement du traitement insulinien : 10 septembre 1922.

Maladie du sérum : De l'urticaire et un certain degré d'œdème, du 26 au 28 septembre, du 4 au 11 octobre, le 26 octobre.

La cuti montra une susceptibilité au lot d'insuline alors en cours d'emploi. La cuti avec les lots d'insuline suivants ne donna qu'une réaction légère.

Dans son commentaire, Geyelin écrit : « La maladie du sérum, telle qu'elle est notée plus haut, ne survint que dans trois des neuf cas.

Le cas n° 2 présenta ces accidents dans une forme très légère et un seul jour.

Le cas n° 1 eut une maladie de sérum de deux jours, et de forme plutôt sévère.

Le cas n° 3 eut de l'urticaire avec prurit et œdème de toute la surface du corps.

Un essai fut fait de suspension de l'insuline dans le but de diminuer l'urticaire; mais le résultat fut le développement de symptômes de sévère acidose. Il fut nécessaire de *désensibiser* chacun des deux malades 1 et 3 avec de petites doses d'insuline répétées à de fréquents intervalles. La technique de la méthode fut donnée par le Dr Mackenzie et se montra pleine de succès, à tel point que les malades sont ultérieurement devenus aptes à absorber des doses journalières d'insuline sans jamais plus présenter d'urticaire ».

CHAPITRE III

Etude Clinique

Au point de vue de leur aspect clinique, les accidents cutanés observés au cours du traitement du diabète par l'insuline sont de divers ordres et peuvent se classer ainsi :

A. — Réactions généralisées : 1° L'urticaire;
2° Les érythèmes;
3° Les œdèmes;
4° L'érythrodermie œdémateuse ortiée.

B. — Réactions locales : 1° Réactions non suppurées;
2° Réactions suppurées.

I. — Urticaire

L'éruption d'urticaire a été notée pour la plupart des auteurs français. En Amérique, *Wilder, Bootby, Adams,* sur un total de 40 malades, l'ont observé trois fois; *Geyelin,* chez un groupe de neuf enfants diabétiques la signale 3 fois, sur 53 malades d'*Elliot, Joslin, Gray* et *Root,* 30 présentèrent des accidents, dont quatre fois des accidents urticariens. Si l'on réunit ces chiffres, on obtient une proportion de 10 0/0.

La réaction d'urticaire survient parfois dès les premiers jours du traitement. Elle est fréquemment signalée au 3e jour, mais elle peut survenir beaucoup plus tard, au 16e, au 21e jour.

L'éruption est séparée de la piqûre par une période latente qui se raccourcit au fur et à mesure que la sensibilisation s'exagère. C'est ainsi que cette période latente est, au début, de une demi-heure à une heure. Puis les papules apparaissent plus tôt, pour se montrer ensuite alors que l'injection est à peine terminée. Parfois, même, pendant la piqûre, le malade commence à se gratter, et le corps se couvre d'éléments éruptifs.

L'éruption débute souvent au point de l'injection; elle gagne ensuite alentour pour se propager enfin plus ou moins à distance.

D'autres fois, c'est aux points de pression, à la fesse exemple, qu'apparaissent les premiers éléments.

Mais ces localisations initiales ne sont pas la règle. L'éruption peut être généralisée d'emblée ou, tout au moins, si rapidement qu'on ne saurait dire par où elle a débuté.

Quoi qu'il en soit, les éléments ortiés apparaissent toujours brusquement, et leur *généralisation,* quand elle doit se faire, est rapide.

Ce sont des papules aplaties, rosées ou rouges, ou des plaques larges, saillantes, blanchâtres au centre, rouges à la périphérie, extrêmement prurigineuses en général. L'éruption s'accompagne en effet presque toujours d'un prurit plus ou moins intense, qui parfois, la précède immédiatement.

Elle offre des degrés divers qui vont de l'apparition de quelques papules fugaces à l'exanthème ortié généralisé.

Dans les formes légères, un petit nombre d'éléments se montrent, disposés souvent autour du point d'injection ou situés aux points de pression. Mais on peut les observer ailleurs, aux membres par exemple. Il n'y a pas de fièvre, pas de malaise général, mais seulement du prurit au niveau des éléments éruptifs.

Dans les formes intenses, le tégument offre une rougeur diffuse sur laquelle se détachent des plaques blanches, saillantes, plus ou moins larges. Le prurit est généralement intense et on peut observer une légère réaction fébrile.

Parfois, alors, à l'éruption, se joint de l'œdème, et cet ensemble d'urticaire, d'œdème et de fièvre, peut simuler une maladie du sérum de gravité variable.

Les éléments éruptifs évoluent avec rapidité. L'éruption est fugace, elle peut apparaître et disparaître en quelques heures, dans l'intervalle de deux piqûres. Mais, fait capital, elle est *récidivante et déclanchée* par l'injection. Et ainsi elle peut se maintenir pendant plusieurs jours, une nouvelle éruption survenant avant que la précédente ait

disparu. C'est à cause de ces récidives que Geyelin ne put continuer l'insuline chez eux de ses malades qu'après avoir été assez heureux pour réussir à les désensibiliser. Auparavant, un essai de suspension du traitement dans le but de faire cesser les accidents d'urticaire avait entraîné l'accentuation de l'acidose et la menace du coma.

Nous avons dit qu'en général l'éruption survient, brusquement, sans symptômes prémonitoires. Exceptionnellement, cependant, l'urticaire insulinienne peut être précédée de malaise général. Quelques minutes après l'injection surviennent des nausées, des vomissements; le visage devient vultueux, le pouls faible et petit; le malade accuse une violente douleur à l'épigastre, suivie de diarrhée; le corps se couvre de sueurs profuses. Il y a de l'abattement.

Puis au bout d'une heure environ, ces sympômes s'amendent pour disparaître définitivement. Et, quelques deux heures après l'injection, survient une éruption modérée d'urticaire partielle, au bras, à la face, dont l'intensité est en raison inverse de la gravité des phénomènes généraux prémonitoires.

Cette forme exceptionnelle *d'urticaire retardée,* à deux heures de distance de l'injection, précédée de troubles généraux accentués, est intéressante en ce sens qu'on peut croire à une réaction d'hypoglycémie avant l'apparition des éléments éruptifs et le résultat du dosage du sucre sanguin. D'autant que dans l'observation rapportée plus haut (1) les symptômes généraux cédèrent brusquement après l'administration de 100 gr. de jus d'orange.

(1) Obs. IV.

Ainsi, formée d'éléments ortiés prurigineux d'évolution rapide, récidivante et *rythmée par l'injection,* sans autres phénomènes généraux qu'un peu de fièvre parfois, telle se présente habituellement la réaction urticarienne de l'insuline. Un œdème plus ou moins accentué s'y associe parfois.

Exceptionnellement, l'éruption est précédée de phénomènes généraux.

Enfin, notons que dans les observations publiées, tantôt la réaction urticarienne n'a pas gêné le traitement; tantôt on a pu la combattre par la désensibilisation; tantôt on a pu s'en débarrasser en changeant d'insuline.

II. — Les Erythèmes

Les érythèmes ont été signalés en France par de nombreux auteurs, *Rathery Lereboullet, Bith,* etc...., et, en Amérique, par *Allen* et *Scherrill; Banting* les note dans une observation, sans en parler dans le commentaire : il s'agit d'une fillette âgée de huit ans qui, au cours du traitement insulinien, « eut une sévère angine à streptocoques, avec érythèmes et prurit, et engorgement ganglionnaire. Durant cette période de température élevée, l'enfant garda le lit, et sa tolérance au sucre ne fut pas modifiée. Le point intéressant de cette observation semble être une plus forte tendance aux réactions d'hypoglicémie : elle en eut plusieurs durant la fièvre. »

Il s'agit ordinairement d'érythèmes scarlatiniformes, mais on en a observé de morbilliformes et, plus rarement, de polymorphes.

L'érythème scarlatiniforme apparaît brusquement. On laisse le malade le soir indemne; on le retrouve le lendemain avec les larges placards de l'éruption. Parfois légère, peu fébrile, celle-ci s'accompagne souvent de phénomènes généraux assez marqués. La température monte rapidement aux environs de 38 ou 39. Le malade est abattu, n'a pas d'appétit.

L'érythème commence quelquefois au niveau du point où a été faite l'injection; mais il peut aussi débuter ailleurs, et particulièrement aux points de pression, à la région dorsale ou sacro-fessière. Il s'étend ensuite plus ou moins et peut gagner la face. Tantôt il se généralise jusqu'à couvrir tout le corps.

Alors la peau présente une teinte rosée diffuse sur la-

quelle se détachent les larges placards de l'érythème. Ceux-ci sont rouge plus ou moins foncé : chez la malade de l'observation I, ils étaient de teinte plus sombre lors de la deuxième atteinte, lors que la fièvre était plus élevée; par endroits ils se montrent finement granités, à l'œil et au doigt; ils peuvent être plus marqués aux plis de flexion. Ils s'effacent à la pression du doigt pour reparaître aussitôt qu'elle est levée.

En même temps, on peut observer de la rougeur des amygdales.

La température se maintient aux environs de 38 ou 39. L'abattement, la perte de l'appétit persistent.

L'évolution est favorable et de courte durée en général. L'éruption s'efface parfois très vite alors même que la température n'est pas encore revenue à la normale. Mais parfois les phénomènes généraux fléchissent à peine, la fièvre esquisse seulement une chute d'ailleurs faible, ou se maintient, et l'érythème reparaît, plus ardent, plus étendu, avec l'abattement et la température élevée. Cette seconde atteinte ou cette rechute peut être plus sérieuse, mais suit la même évolution que la première. Pendant deux ou trois jours, la température se maintient assez élevée, puis elle descend pour tendre vers la normale tandis que l'éruption disparaît rapidement. Il n'y a pas de desquamation en général. Cependant, la langue peut se dépouiller légèrement, et partiellement, à la pointe et sur les parties antérieures des bords en patriculier.

Souvent, certaines atteintes infectieuses de l'organisme coïncident avec l'érythème : dans l'observation de Banting, c'était une angine à streptocoques; dans l'observa-

tion I, c'était un gros abcès à staphylocoques de la fesse. Elles sont sans doute pour une bonne part dans les températures élevées enregistrées chez ces deux malades. Rappelons que Banting a attiré l'attention sur la plus grande fréquence des réactions d'hypoglycémie au cours de l'érythème avec fièvre élevée.

D'autre fois, l'éruption prend le *type morbilliforme*. Elle est caractérisée par des tâches rose vif ou rouge, peu ou pas saillantes, à contours irréguliers, s'effaçant sous la pression du doigt, de distribution, et d'évolution irrégulière, par poussées successives, à l'occasion des piqûres. Elle s'associe volontiers à d'autres modalités éruptives, réalisant un érythème polymorphe. Cet ensemble nous allons le retrouver dans « l'érythrodermie œdémateuse ortiée insulinienne », où il se compliquera des autres manifestations cutanées de l'insuilne, de l'urticaire, de l'œdème que nous allons maintenant décrire.

III. — Les Œdemes

L'existence d'œdèmes au cours du traitement du diabète par l'insuline a été notée pour la première fois par MM. Léon Blum et Schwab (1) : sur une série de plus de 50 diabétiques, ils ont constaté deux fois une infiltration tissulaire importante; « les tissus de ces malades désséchés, disent-ils, s'imbibent fortement d'eau sous l'influence de l'insuline. Parfois cette rétention d'eau peut aller jusqu'à la formation d'œdèmes, ce qui fut le cas des malades n° 2 et n° 3 où, dès le quatrième jour, il y eut une infiltration aqueuse très nette dans les parties déclives. »

Depuis, les œdèmes ont été signalés par la plupart des auteurs français. M. le Pr. Widal a observé souvent une rétention aqueuse insulinienne, mais les œdèmes importants, dit-il, restent malgré tout exceptionnels.

On peut les observer dès le début du traitement, au 4e jour, par exemple, (L.-Blum), soit à n'importe quelle période de la cure d'insuline. Le plus souvent, *l'infiltration tissulaire* est légère. Elle se traduit par une certaine pâleur des téguments, de la bouffissure plus ou moins marquée des paupières ou une enflure variable des malléoles, un empâtement dur de la région lombaire, de la face interne des cuisses où la peau n'a pas sa souplesse ordinaire et ne se laisse pas plisser facilement. Ces constatations sont faciles chez les diabétiques émaciés, à la peau mince et sèche; elles sont moins aisées chez les malades dont le panicule adipeux est plus développé, et particulièrement chez la femme; elles demandent alors à être recherchées.

(1) Presse Médicale. 21 juillet 1923.

Par ailleurs, ces œdèmes peu marqués se traduisent par une augmentation légère du poids. D'où erreur possible entre un accroissement de la faculté d'assimilation des aliments et ce qui n'est qu'une simple rétention d'eau. Et, de fait, la plupart des auteurs qui ont insisté sur les œdèmes, Léon Blum, Schwab, Nobécourt, en ont traité à propos de l'augmentation du poids chez leurs malades, car on sait toute l'importance prise par l'observation régulière du poids en regard de la courbe du sucre et de l'acétone pour l'institution du régime et de la dose journalière d'insuline à injecter. Cette discrimination entre l'engraissement vrai et l'infiltration tissulaire devient, par contre, très aisée lorsque l'œdème est marqué au point où nous avons eu l'occasion de l'observer chez la malade de l'observation I.

C'est alors un œdème blanc, apyrétique. Il apparaît brusquement, sans malaise préalable. Il peut être limité aux jambes, ou, au contraire, remonter aux cuisses pour aller ensuite infiltrer les lombes.

Lorsqu'il est généralisé et intense, le visage et les téguments sont pâles, boursouflés. La figure est bouffie, les paupières sont tuméfiées, les creux sus et sous-claviculaires sont comblés, le dos du pied est bombé, les membres sont élargis, élargis en gigot aux cuisses, arrondis en poteaux aux jambes.

C'est un œdème dur, tendu, qui se laisse difficilement déprimer en godet par le doigt. Certains objets, tels que bracelets, y marquent leur forme.

En général, ce n'est pas un œdème douloureux. Cependant, la malade de l'observation III souffrait, mais il s'agissait là d'un œdème compliqué de nombreux autres accidents cutanés.

Surtout c'est un *œdème variable.* Il apparaît brusquement, augmente et diminue brusquement, même quand le malade est maintenu aux mêmes doses d'insuline. Il *évolue par poussées,* déclanchées par les périodes de traitement insulinien.

Ces oscillations brusques de l'œdème, la balance les traduit par des variations importantes et rapides du poids. Deux malades du Pr. Léon Blum augmentèrent rapidement, le premier de 4 k. 500 en 5 jours, le second de 9 k. 200 en 6 jours; en trois jours, un malade du Pr. Nobécourt fit une chute de poids de 6 k. 600; pendant les onze jours suivants, il reprenait 7 k. 600. Les troubles du métabolisme de l'eau sont, d'après le Pr. Nobécourt et MM. Léon Blum et Schwab, dans une certaine relation avec la gravité du diabète : ils sont d'autant plus importants qu'il s'agit de malades plus gravement atteints. Après un certain nombre de poussées, l'œdème peut disparaître complètement. D'autres fois, il s'installe une infiltration tissulaire légère qui peut durer plus ou moins longtemps, mais qui ne gêne en rien ni le malade ni le traitement. Celui-ci, en général, n'est pas entravé même par un œdème marqué, comme ce fut le cas de la malade de l'observation I. Cependant « chez les malades prédisposés aux œdèmes, cette hydratation peut prendre de telles proportions qu'il faut cesser l'emploi de l'insuline. C'est ce qui nous arriva chez un diabétique atteint de néphrite mixte dont l'œdème considérable avait disparu après institution du régime déchloruré et l'administration de chlorure de calcium. Après deux piqûres d'insuline, l'infiltration aqueuse revint très rapidement et nous dûmes suspendre le traitement ». (Léon Blum et Schwab).

Mais, blanc, dur, indolore, apyrétique, évoluant par poussées, l'œdème insulinien est le plus souvent léger. Dans ce cas, Widal, Abrami, Veil et Laudat ont trouvé très souvent, mais non pas constamment, une élévation de l'indice réfractométrique du sérum.

IV. — L'Erythrodermie œdemateuse ortiée insulinienne

L'érythrodermie œdémateuse ortiée insulinienne est une forme exceptionnelle et très grave d'accidents cutanés insuliniens. Ce syndrome a été individualisé par Lreboullet, Lelong et Frossard. Leur intéressante observation est la seule de ce type que nous ayons pu relever dans la littérature médicale (1).

Le syndrome est caractérisé par l'œdème, les éruptions, l'érythrodermie desquamative, les phénomènes généraux graves, le tout rythmé et aggravé par les piqûres.

Voici comment l'évolution s'est présentée, dans le cas unique rapporté par ces auteurs.

A la suite des injections d'insuline, un malade est atteint d'urticaire. Il a reçu 12 et 6 jours avant, préventivement, 4 cc .de sérum de convalescent de rougeole et 20 cc. de sérum antidiphtérique.

Une semaine après leur début, les crises urticariennes, rythmées par chaque piqûre, se compliquent d'un état œdémateux généralisé et permanent. Les urines contiennent une légère quantité d'albumine, sans cylindres.

Ces accidents cèdent rapidement à des interruptions de traitement imposées, la troisième fois, par l'évolution d'une rougeole.

L'exanthème a disparu, mais toute infection n'est pas encore éteinte, témoins l'état subfébrile et la toux, lorsque l'évolution du diabète commande la reprise de l'insuline.

---

(1) Bulletin et mem. de la Société Médicale des Hopitaux de Paris, 31 juillet 1924, Lereboullet, Marcel Lelong et R. Frossard ; Un cas de diabète infantile traité par l'insuline, avec accidents cutanés graves. L'érythrodermie œdémateuse insulienne.

Aussitôt l'urticaire, les œdèmes de réapparaître, les accidents cutanés de s'exagérer. Bientôt surviennent aussi des érythèmes et les phénomènes généraux s'aggravent.

Par l'association successive de l'œdème, de l'urticaire, des érythèmes, « l'érythrodermie œdémateuse » s'est constituée, vers le 25e jour à partir de la première éruption ortiée.

Il semble que les phénomènes cutanés prennent, au moins en partie, leur point de départ au lieu de l'injection. On y remarque, dans l'heure qui suit, un placard érysipéloïde, rouge vineux, dur, douloureux; d'aspect inflammatoire, pseudo phlegmoneux, il est chaud au toucher. Il se renouvelle à chaque piqûre.

En outre, la surface cutanée est couverte d'éruptions éphémères, polymorphes, rythmées par chaque piqûre, survenant sur un fond permanent d'érythrodermie et d'œdème. Ce fond érythro œdémateur augmente de jour en jour.

Ce qui frappe dès l'abord, c'est l'aspect rouge écarlate de tout le tégument. Cette rougeur prédomine dans la région dorsale, sur la face antérieure de l'abdomen, au niveau des plis (base du cou, région inguino-crurale) : c'est un érythème généralisé qui s'efface à la pression du doigt, et desquame très finement. Cette desquamation, par pellicules épaisses et grasses, est généralisée à tout le tégument, mais elle prédomine sur le dos et aux cuisses. Très abondante, elle couvre le lit de copeaux très fins.

De plus, la peau est infiltrée par un œdème également généralisé. La figure est bouffie, les paupières tuméfiées, les creux sus et sous-claviculaires comblés. A la région lombaire, l'œdème forme un gros bourrelet dans lequel

s'impriment les plis de la chemise. Plus bas, il élargit la racine des cuisses en gigot, arrondit les jambes en poteau, gonfle le dos des pieds. Partout, il se laisse déprimer en godet par le doigt. Il est douloureux et la malade pousse des cris incessants.

Sur ce fond érythro-œdémateux se développent des éruptions de types variés, déclenchées par chaque piqûre, revêtant leur maximum une à deux heures après chaque injection. Ce sont d'abord des papules d'urticaire, disséminées sur tout le corps, fugaces, mais réapparaissant en poussées successives, extrêmement prurigineuses. Ce sont aussi des éléments rouge vif, maculo-papuleux, d'aspect rubéoliforme, visibles surtout sur l'abdomen et la face interne des cuisses. En d'autres endroits, ce sont des placards plus larges, de vastes nappes scarlatiniformes, dont la teinte violacée tranche sur le fond rouge plus clair de l'érythrodermie, et qui sont particulièrement nettes aux plis inguinaux et poplités. Çà et là enfin, on trouve quelques points purpuriques. L'état général est franchement mauvais. La malade est abattue, prostrée. La fièvre est en plateau à 39-40. Le pouls est rapide, à 130-140; la tension artérielle est basse, les bruits du cœur sont accélérés, un peu assourdis. La malade tousse et les poumons sont emcombrés de râles de bronchite, et de sous-crépitants aux deux bases. L'appétit est nul, la soif vive, le ventre ballonné, la constipation marquée. Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal; la rate n'est pas perceptible. La malade perd une partie de ses urines qui contiennent de l'albumine.

Tous ces symptômes sont liés aux injections d'insuline. Celles-ci interrompues, les phénomènes cutanés rétrocè-

dent avec une extrême rapidité, l'urticaire, les œdèmes disparaissent, la fièvre tombe. Mais alors le diabète s'aggrave. Cependant, les plus petites doses d'insuline, de petites quantités d'une dilution forte, déclanchent les accidents cutanés. On continue le traitement sous la menace de l'acidose : le diabète s'améliore, mais « l'érythrodermie œdémateuse ortiée » évolue avec son hyperthermie, ses poussées successives à chaque injection. Les bases pulmonaires s'encombrent de râles sous-crépitants, la température se maintient en plateau à 40, une escarre sacrée se forme, s'aggrave progressivement. La malade finit par succomber, n'ayant plus dans ses urines que 2 grammes de sucre, et pas d'acétone.

L'évolution a duré deux mois environ.

Il est capital de relever dans cette observation le rôle des infections cutanées surajoutées, apportées en particulier par une rougeole sérieuse compliquée de bronchopneumonie. Nous verrons dans le chapitre de pathogénie le rôle qu'il convient d'attribuer à ce facteur infectieux.

V. — Les accidents locaux

Les accidents locaux de l'insuline, les uns exclusivement subjectifs, au moins en apparence, consistent en une réaction douloureuse au point de la piqûre; les autres vont d'une simple nodosité douloureuse au type pseudo-phlegmoneux ou érysipélateux, mais sans jamais suppurer; un troisième ordre de faits donne lieu à suppuration.

1° *La douleur*

La douleur n'est pas dûe à la réaction inflammatoire que pourrait déterminer l'absorption du médicament, mais bien à l'insuline elle -même : en effet, elle est immédiate et apparait au cours même de l'injection. Elle se réduit parfois à une banale sensibilité locale et est alors pratiquement négligeable. Elle ne dure pas plus d'une dizaine de minutes. Ils sont rares les sujets particulièrement sensibles ou pusillanimes chez qui une telle douleur est un obstacle au traitement. Cependant, Allen et Sherill en rapportent un cas (1). Parfois, au contraire, la douleur est si aigüe, si durable, que M. Mauriac, chez la malade dont nous repoduisons l'observation, a dû renoncer à toute tentative de désensibilisation. La malade de l'observation I refuse énergiquement les injections sous-cutanées. Elle se plaint dès après la piqûre et à l'endroit exactement où elle a été faite, à la cuisse, d'une douleur vive, lancinante, qui l'oblige à boîter. Pendant 24 heures, l'enfant souffre. Les compresses chaudes atténuent la douleur.

(1) *Journal of the metabolic Research.* Nov.-Déc. 1922.

Heureusement, les injections intra-musculaire sont bien supportées, faute de quoi on a l'impression que le traitement ne pourrait être continué au rythme de trois injections par jour.

***

2° *Réactions non suppurées*

Souvent, la douleur s'accompagne d'induration locale. La sensibilité de la région injectée dure alors plus longtemps. La palpation révèle un noyau sous-cutané, induré et sensible, qui se résorbe plus ou moins rapidement. Le malade évite de se coucher sur la zône de réaction pour n'être pas trop incommodé.

A un degré de plus, au-dessus de la nodosité indurée et douloureuse, la peau rougit et il se forme un placard d'érythème d'étendue variable. Quand ces phénomènes sont bien accusés, la douleur est intense, lancinante, si vive, parfois, qu'elle arrache des cris au malade. Elle survient immédiatement après la piqûre et atteint d'emblée toute son intensité. Une demi-heure après environ, à l'examen du lieu de l'injection, on trouve une zône rouge vif, écarlate, d'aspect inflammatoire. C'est un placard dur, douloureux, assez étendu parfois, empatant le tiers supérieur de la face antéro externe de la cuisse par exemple. Il est formé par la cohérence de petits éléments ponctués et légèrement saillants et donne au toucher la sensation d'une peau de chagrin. Il infiltre la région tout autour du point de piqûre et est bien limité.

D'autres fois, ce placard prend l'aspect érysipélateux. Il n'y a pas bourrelet cutané qui le limite. Les phénomè-

(1) *Journal des Praticiens*, 7 Février 1925.

nes généraux sont peu accusés. C'est vers la deuxième heure que ces accidents atteignent leur maximum. Puis la douleur s'atténue, la rougeur s'estompe et disparaît en un temps plus ou moins long, de quelques heures jusqu'à 5 ou 6 jours, sans que jamais il y ait suppuration.

En se reproduisant à chaque piqûre, ces accidents arrivent à réaliser une infiltration massive des régions d'injection, la fesse, par exemple, et constituent un obstacle au traitement ou à ses bons effets, en limitant peut-être l'action de l'insuline. Ainsi pense du moins le Pr. Nobécourt (1) : « Au cours du traitement prolongé suivi par notre garçon, dit-il, sont survenus, à deux reprises, des accidents d'acidose... Quand les crises sont apparues, le malade avait de grosses infiltrations et des abcès dans les fesses. Je pense qu'ils ont joué un rôle ». Et, à propos d'une autre de ses maladies, dans le même article : « Puis est apparue une grosse infiltration locale. Finalement, sont survenus des accidents d'acidose, sans que les injections aient pu être reprises, étant donnée la résistance de l'enfant. » D'autres fois, au bout d'un temps qui a pu durer jusquà 6 semaines, les réactions diminuent graduellement d'importance pour enfin s'effacer complètement.

* * *

3° *Les accidents suppurés*

Il n'est évidemment pas question ici des abcès consécutifs à une piqûre d'asepsie douteuse. Les suppurations envisagées dans ce chapitre sont liées directement à la présence de l'insuline dans le tissu sous-cutané ou le muscle, et se produisent quelles que soient les précautions

(1) Journal des Praticiens, 7 février 1925,

aseptiques prises, quel que soit le faible calibre de l'aiguille employée, le volume de l'insuline injectée, un cas, par exemple.

Immédiatement après l'injection, le sujet accuse une douleur vive, lancinante. A son niveau se développe un érythème, parfois prurigineux, d'étendue variable, de 6 à 10 cms. de diamètre en général, au-dessous duquel la palpation révèle un noyau douloureux. D'autres fois, en quelques heures, se constitue une tuméfaction rouge violacé, d'aspect luisant, chaude; la douleur est alors particulièrement accusée et arrache des cris au malade. Puis ces phénomènes aigus s'atténuent pour laisser apparaître un noyau induré et sensible. Celui-ci, au bout d'un temps variable, trois, huit, dix jours, se résorbe ou bien suppure.

C'est alors l'aspect clinique ordinaire des abcès chauds sous-cutanés ou intra-musculaires : une tuméfaction rouge, chaude, douloureuse, fluctuante.

On les incise, ils guérissent. On examine le pus, il est stérile.

Ces abcès peuvent se reproduire à chaque injection. Ils constituent alors un obstacle définitif au traitement. C'est rare.

Parfois, au bout de quelques jours, les accidents ne se reproduisent plus, comme si les malades étaient désensibilisés.

A rapprocher de ces accidents suppurés sont les petites zônes de nécrose locale qu'ont pu laisser après elles certaines injections d'insuline. Elles ne guérissent pas toujours facilement et leur réparation, malgré leurs petites dimensions, rarement supérieures à quelques *mms.* peut demander jusqu'à trois semaines.

Pronostic

Un fait capital que nous tenons à faire ressortir, c'est que les accidents cutanés de l'insulinethérapie sont en général d'une bénignité absolue et que leur crainte ne saurait constituer en aucun cas une contre-indication du traitement. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'ils ont pu être graves au point de devenir responsables de l'échec du traitement : soit qu'ils portent leur gravité en eux-mêmes, telle « l'éryhrodermie œdémateuse ortiée », soit que, telle l'urticaire avec érythème (Allen), les nodosités douloureuses (Allen), les œdèmes (Léon Blum), les infiltrations diffuses et les abcès (Nobécourt), ils obligent le médecin à interrompre le traitement ou déterminent le malade à le refuser.

Le plus souvent, quand les accidents surviennent, ils disparaissent soit spontanément, au bout d'un temps variable, parfois assez long, soit après traitement. Mills Sturtevant, de New-York, rapporte l'observation d'une malade chez laquelle les nodosités douloureuses durèrent longtemps, 6 semaines, et malgré tout guérirent spontanément, comme si, dit l'auteur, la malade avait été « désensibilisée ». Ils sont nombreux les cas d'urticaire avec ou sans œdème dont la durée n'a pas dépassé quelques jours. Les œdèmes ne semblent avoir de gravité que chez les prédisposés, chez ceux qui, par exemple, souffrent déjà d'une atteinte rénale.

Les réactions cutanées de l'insuline ne sont pas autre chose que ce qu'Allen appelle les « Incidental difficulties » du traitement.

Diagnostic

La constatation de l'urticaire est chose facile. Il apparaît cliniquement tellement lié à l'injection d'insuline qu'on ne peut manquer de le rapporter à elle. Rappelons seulement qu'il est une forme particulière d'éruption, « urticaire tardive » précédée de prodromes : nausées, aspect vultueux du visage, vomissements, douleur épigastrique suivie de diarrhée et de sueurs profuses. Guéris par l'administration per os de jus d'orange, il ne faut pas se hâter de rattacher ces prodromes à l'hypoglycémie; il n'en est rien, témoins les dosages de la glycémie et l'apparition plus tard des papules prurigineuses.

L'œdème, quand il est bien accusé, brusque dans son apparition, variable dans son intensité d'un jour à l'autre et souvent dans la même journée, capricieux dans son évolution, n'offre qu'un faible intérêt diagnostique. Il faut seulement ne pas l'ignorer. Mais qand il est discret, quand l'infiltration tissulaire est minime, il convient de le rechercher et de le différencier d'avec *l'engraissement*. On trouvera alors aux membres inférieurs, en particulier au dos des pieds, à la face interne des cuisses, ou encore aux lombes, sinon une dépression en godet plus ou moins nette, du moins une sensation d'empâtement, de boursoufflure qui éveillera l'attention. L'excrétion urinaire de l'urée pourra aussi être en disproportion notable avec la quantité d'albumine ingérée. Enfin, quand la possibilité s'offrira, on suivra au réfractomètre les troubles du métabolisme de l'eau.

Les érythèmes, lorsqu'ils s'accompagnent d'une forte température, avec gorge rouge ou même angine grave avec adénopathie, peuvent être d'un diagnostic délicat avec la *scarlatine*. La notion de contagion, l'analyse exacte du syndrome clinique quant à la période d'incubation, à la période d'invasion, à l'irrégularité de la généralisation; les caractères de la langue, aideront à former une opinion que l'évolution ne manquera pas de fixer. La malade de l'observation I avait de l'œdème quand l'érythème scarlatiniforme survint, et la gorge était rouge. S'agissait-il d'érythème scarlatiniforme ou d'une scarlatine vraie ? Ce dernier diagnostic fut éliminé, mais il se posa.

En pratique, le diagnostic des accidents cutanés de l'insuline est facile. La difficulté réside dans le diagnostic pathogénique.

CHAPITRE IV

Pathogénie

Accidents généralisés, urticaire, érythèmes divers, œdème; accidents locaux au point de réinjection, nodules sous-cutanés, infiltration œdémateuse, pseudo phlegmoneuse ou pseudo érysipélateuse, abcès stériles, escarres beaucoup plus rarement : telles sont en somme les réactions cutanées observées au cours du traitement du diabète par l'insuline.

Ces réactions peuvent s'observer soit isolément, soit simultanément, formant alors des combinaisons cliniques dont la plus intéressante, parce qu'elle les réunit toutes, nous a paru être l'érythrodermie œdémateuse ortiée.

Disparates, ces accidents ne sauraient admettre une pathogénie univoque.

L'hypothèse la plus séduisante est celle de l'anaphylaxie, et, plus généralement d'une sensibilisation aux protéines injectées.

Nous allons examiner la valeur de cette hypothèse en la confrontant avec les faits.

Nous verrons ensuite quels autres mécanismes on peut invoquer.

1° *Faits qui résultent d'une sensibilisation protéinique*

L'ensemble des faits que nous avons décrits n'est pas particulier à la médication insulinienne : il se rencontre dans la sérothérapie. Urticaire, infiltration œdémateuse, abcès stériles, escarres, sont communs à l'insulinothérapie et à la sérumthérapie. Marfan a montré que les accidents dont l'énumération précède sont directement liés à l'action du sérum.

Que l'urticaire accompagné ou non d'œdème, rappelle au point de vue clinique la réaction sérique, nul ne peut le contester. D'où les dénominations souvent employées par les auteurs américains pour désigner les crises urticariennes au cours de l'insulinothérapie : « sérum sickness », « protein reactions ». De même, les auteurs américains et français (Lereboullet), rapprochent les nodosités sous-cutanées, les accidents pseudo phlegmoneux, du phénomène d'Artus, et Mauriac rapporte les abcès stériles survenus chez la malade de l'Observation II à la sensibilisation protéinique.

Aucun auteur, dans les publications que nous avons pu réunir, n'a essayé de rechercher le témoin humoral du choc : leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, abaissement de la tension sanguine, troubles de la coagulation, modifications de l'indice réfractrométrique du sérum (1).

Mais en faveur de l'origine anaphylactique dse accidents cutanés insuliniens on peut apporter les arguments suivants :

1° Leur aspect clinique est le même que celui des accidents sériques, dont la nature anaphylactique est démontrée.

a) *Accidents généralisés.* — La période d'incubation qui sépare la réaction urticarienne de l'injection s'abrège

(1) Tout récemment, le 29 mai 1925, MM. Raynaud et Lacroix, d'Alger, ont communiqué à la Société médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'un cas d'anaphylaxie à l'insuline ! Entre autres constatations justificatives de leur diagnostic d'anaphylaxie, avec le sérum de leur malade, prélevé au sixième jour à partir du début des accidents, *l'épreuve de l'anaphilaxie* passive s'est montrée positive ; de même *l'épreuve des précipitines*. (Bull. et Menb. de la Soc. Med. des Hôp.. de Paris. 29 mai 1925).

au fur et à mesure que la sensibilisation s'exagère. Au début d'une demi-heure environ, elle est ensuite de quelques minutes à peine et peut même devenir pratiquement inexistante.

L'éclosion des accidents est brusque, explosive; en très peu de temps le corps se couvre de papules prurigineuses.

L'apparition de l'éruption est rythmée par les injections; une petite dose d'insuline suffit à la produire. Et le propre de l'anaphylaxie n'est-il pas d'être produite par de faibles doses, au bout d'un certain nombre de piqûres ?

L'intensité devient de plus en plus forte si on continue les injections.

La disparition des accidents est rapide et se fait sans laisser de traces.

b) *Accidents locaux.* — A côté des réactions anaphylactiques générales, tout comme le sérum, l'insuline peut déterminer des réactions d'anaphylaxie locale : les nodosités douloureuses, les abcès stériles, l'escarre. Le phénomène d'anaphylaxie locale décrit par Arthus ne va-t-il pas du premier au dernier terme de cette énumération ?

La malade de l'observation II offre un exemple typique de ces manifestations locales sous forme d'abcès stériles. Et il s'agit bien là d'anaphylaxie, bien que la malade n'ait pu être désensibilisée (1), puisque, chez elle, *en prise,* l'insuline déterminait un érythème gugace périnasal.

Chez la malade de l'observation III, l'une seule des réactions, à l'épaule, a pris le type escarrotique. Ce qui

(1) Et encore n'est-ce pas là absolument un échec de la désensibiisation, puisqu'à celle-ci on a dû renoncer à cause des douleurs consécutives à toute injection d'insuline.

permet de rejeter, comme générale tout au moins l'explication donnée par les auteurs américains que les escarres sont dues à des brûlures par le tricresol employé au cours de la préparation de l'insuline pour empêcher les fermentations.

2° *L'argument biologique tiré de la méthode des cuti-réactions* pour établir le diagnostic d'une manifestation dont on suspecte la nature anaphylactique se retrouve ici.

Geyelin rapporte en effet le cas d'une malade âgée de 9 ans chez qui la *cuti* montra une susceptibilité au lot d'insuline alors en cours d'emploi (Obs. VI) (1).

3° *L'argument thérapeutique* enfin complétera notre démonstration.

Chez cette même malade de Geyelin qui présenta une cuti positive à l'insuline, la désensibilisaton put se faire avec succès. « Il fut nécessaire, dit l'auteur, de désensibiliser chacun des deux malades I et III avec de petites doses d'insuline répétées à de fréquents intervalles. La technique de la méthode fut donnée par le Docteur Mackenzie et se montra pleine de succès, à tel point que les malades sont ultérieurement devenus aptes à absorber les doses journalières d'insuline sans jamais plus d'urticaire » (Obs. VI).

* * *

(1) Chez la malade de MM. Raynaud et Lacroix, déjà citée p. 60, la *cuti-réaction fut nettement positive*, au 7e jour des accidents. Quatre heures après la scarification survint in situ « une papule étalée des dimensions d'une pièce de vingt centimes, légèrement prurigineuse et érythémateuse. Douze heures après: bouquet vésiculeux très fin, laissant vingt-quatre heures après une croûtelle légère. A noter que la nuit fut mauvaise, les téguments légèrement prurigineux ». (Bull. et Men. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 29 mai 1925).

Quel est l'antigène sensibilisant ? — Dans les accidents du sérum, ce sont les albumines qui ont été incriminées. Le phénomène d'Arthus a été réalisé chez le lapin par des injections répétées sous-cutanées de sérum de cheval, donc d'une substance renfermant des albumines étrangères. Les phénomènes généraux d'anaphylaxie n'ont été surtout bien démontrés, quand aux substances introduites par la voie sous-cutanée, que pour les albuminoïdes. Les propriétés anaphylactisantes de l'insuline peuvent être rapportées, soit aux impuretés qu'elle contient, du fait d'une préparation encore insuffisamment au point, soit à la substance chimique qu'est l'insuline elle-même. Autrement dit, est-ce le produit commercial ou l'hormone pancréatique elle-même qui est anaphylactisant ?

Ici se soulève le double problème de la purification des insulines d'une part, et d'autre part, de la naure chimique de l'insuline elle-même. « Une question très importante pour l'avenir du traitement par l'insuline, dit Allen (1), désormais reste à débattre entre les chimistes. Si l'insuline elle-même n'est pas un antigène il est hors de doute qu'elle peut avant longtemps être débarassée de ses impuretés d'antigène et son injection durant un temps illimité pourra alors être faite sans dommage. Si, d'autre part, il peut être démontré que l'hormone est en quelque sorte liée inséparablement à une substance de caractère proteinique, les conséquences possibles de l'injection, quelquefois des plus petites doses d'une substance antigène, injection journalière pendant un certain nombre

(1) *Journal of the Metabolic Research* p, 937 Nov-Dec. 1922.

d'années, doivent être regardées avec une certaine crainte ».

Et ailleurs, dans le même article : « *La nature chimique de l'insuline elle-même est, toutefois, encore inconnue.* Macleod a communiqué la préparation d'une insuline tirée du poisson et exempte de protéines, et l'opinion de Bield que les hormones ne sont jamais des antigènes permet de penser que l'insuline n'est pas de nature protéinique. D'un autre côté Schaffer, au Congrès des Sociétés de Biochimie de Toronto de décembre 1922, apporte le témoignage que l'insuline telle qu'elle est préparée habituellement, par extraction du pancréas des mammifères est toujours en union chimique ou en une certaine association étroite avec une substance de caractère protéinique ». Ce dernier avis fermerait la porte à tout espoir d'avoir un produit qui ne serait pas anaphylactisant. Cependant Fischer (1), quelques mois après le Congrès de Toronto, dans une publication de septembre 1923, rapporte longuement sa méthode de préparation de l'insuline et ses expériences. Il a isolé du pancréas de bœuf une « fraction toxique » et une « fraction active ». La première élève le taux du sucre du sang et est biurétique; la deuxième abaisse la glycémie et la réaction du biuret ne donne qu'une coloration légèrement rosée. La première, dit-il « semble être responsable de l'irritation et des abcès stériles au lieu de l'injection. La fraction active (insulin) ne cause pas de tels ennuis ». Et, pour bien démontrer cette proposition, l'auteur a fait une expérience avec un lot d'« iletin », le n° 67872-725710 délivré par la Cie Lilly

(1) *Am. Journal of physiology* p. 57. Sept. 1923.

en janvier 1923. Il s'en servit pendant quelques jours pour traiter par des injections sous-cutanées un chien diabétique : des abcès apparurent au lieu de l'injection!

Puis de cette même insuline, « préservée » par du tricresol, il enleva la « fraction toxique ». Ainsi purifié le produit ne donna aucune induration ni aucun abcès chez six autres chiens traités. Enfin des injections de la « fraction toxique » furent pratiquées qui donnèrent lieu à des abcès au lieu de chaque injection.

Quelque démonstratives que semblent être ces expériences, l'auteur ne conclut pas fermement : « les cas cités plus haut dit-il, donnent à penser que la fraction toxique est responsable de la réaction locale produite par l'insuline du commerce. Cependant je ne suis pas prêt à l'affirmer bien que les cas rapportés plus haut nous orientent vers ce point de vue ».

Le fait, pour certain malade, d'être sensible à tel lot d'insuline et non à tel autre, d'être sensible à l'insuline française et non à l'insuline américaine (Observation II), semble bien indiquer que les impuretés du produit jouent un rôle certain, sinon exclusif, et que l'effort des chimistes vers la purification de l'insuline doit être encouragé. Espérons toutefois avec Bield que l'hormone pancréatique n'est pas de nature protéinique, et contre Schaffer qu'elle n'est pas liée en quelque sorte inséparablement avec une substance de caractère protéique. Mais, en serait-il ainsi, le caractère habituellement bénin des accidents constatés ne ferait pas plus abandonner la médication insulinienne que les accidents sériques n'ont conduit à abandonner le sérum antidiphtérique.

En résumé, la sensibilisation protéinique donne une

explication satisfaisante des réactions cutanées locales de l'insuline et de certaines de ses réactions cutanées générales, l'urticaire, accompagné ou non d'œdème.

2° *Faits qui résultent d'infections secondaires cutanées.* – Dans ce cadre nous semblent rentrer la plupart des érythèmes insuliniens.

Nous ne rappellerons que pour mémoire les abcès infectieux liés à une faute de technique, susceptibles de se produire à l'occasion de toute injection médicamenteuse.

A propos des érythèmes, le rapprochement s'impose encore avec les accidents sériques, et aussi avec les érythèmes arsenicaux.

Marfan a montré que les éruptions généralisées scarlatiniformes, morbilliformes, polymorphes, observées au cours de la sérumthérapie antidiphtérique, relèvent le plus souvent de la « contagion ». De même, pour Milian (1), les érythèmes arsenicaux sont le plus souvent infectieux. Ils répondent à une infection cutanée surajoutée, le plus souvent streptococcique, coïncidence d'une infection acquise ou réveil d'un microbisme latent. Ils se présentent comme un érythème scarlatiniforme typique, ou morbilliforme, ou d'aspect polymorphe. Et ailleurs (2), le même auteur écrit : « Dans cette catégorie d'érythèmes dits arsenicaux, il y a dans l'apparition de l'éruption à la fois une dépendance et une indépendance indentiques à ce qui existe entre la stomatite mercurielle et le mer-

(1) Paris médical 6 mars 1920, p. 184. La dermatologie et la syphiligraphie en 1920 ;

(2) Arsénobenzol, érythème et rubéole. Paris Médical, 11 août 1917.

cure. La stomatite mercurielle n'est pas une stomatite toxique, mais une stomatite fuso-spirillaire. Les substances chimiques sont pourvues d'un tropisme vis-à-vis des substances vivantes, c'est-à-dire d'une affinité dont les conséquences sont la mort ou la vie stimulée pour ces substances. Il y a donc deux variétés de tropisme : le nécrotropisme (quinine vis-à-vis de l'hématozoaire), et le biotropisme (mercure vis-à-vis des spirilles et des bacilles fusiformes) ».

Il est vrai que Ravaut (3) rapporte 4 cas d'érythèmes arsenicaux et se demande « s'il n'est pas possible de rapprocher les accidents précédents des faits qui ont été mis en lumière par le Pr. Richet. Il s'agit, dans ces 4 observations, de syphilitiques récents qui présentent, 3 à 5 jours après la 2e ou 3e injection, des éruptions érythémateuses de types variés ».

Mais Milian (4) n'admet pas ce mécanisme : « il est impossible, malgré les travaux de Danysz, d'attribuer aux érythèmes une origine anaphylactique ». L'érythème insulinien nous paraît être un accident infectieux surajouté, facilité sans doute par les réactions cutanées propres de l'insuline, et le peu de résistance de la peau du diabétique. Son évolution semble être indépendante du traitement. Banting, chez sa malade, a continué l'insuline sans dommage malgré l'apparition de l'éruption qui, d'ailleurs, a parfaitement guéri.

Il en fut de même chez la malade de l'Observation I.

Dans l'Observation III, la maladie insulinienne a duré

(3) Bull. et Mem. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. 17 novembre 1911.

(4) Bulletin Soc. méd. des Hôp. de Paris. 12 déc. 1919.

deux mois, du 16 mars au 29 mai. On y observe l'urticaire et l'œdème du début à la fin de l'évolution. L'éruption érythémateuse n'est présente que du 12 mai au 15 mai. Elle semble avoir été, pour rappeler l'expression de Milian, « à la fois dépendante et indépendante du traitement ».

Et surtout, l'érythème apparaît en général à l'occasion d'accidents infectieux caractérisés. La malade de Banting, qui a présenté de l'érythème, avait eu, en même temps, du prurit et, notamment, une angine à streptocoques sévère.

Voyons de près l'observation III de M. Lereboullet (Observ. III) : La malade a commencé par faire de l'urticaire et de l'œdème. Survient une rougeole, maladie infectieuse dont l'exanthème, l'atteinte cutanée, est un des caractères les plus importants. Quand on reprend l'insuline, l'exanthème a disparu, mais la rougeole n'est pas éteinte : la malade est subférile, tousse; l'auscultation fait entendre des râles sibilants et ronflants disséminés. L'infection existe donc encore. De plus, autre foyer d'infection, celui-ci cutané, sur la lèvre inférieure, on note une ulcération du diamètre d'une pièce de deux francs, à fond sanieux, faisant craindre l'apparition du noma. C'est alors seulement que les érythèmes apparaissent. Les quelques points purpuriques apparus au décours de la maladie étaient du purpura infectieux. Le gros foie de même était un foie infectieux.

Reprenons maintenant notre observation personnelle (Obs. I). La malade fait d'abord des œdèmes uniquement du 5 au 24 octobre. Pas de fièvre.

Puis la fièvre paraît. Le 26 octobre, à l'œdème se joint

l'érythème. Mais en même temps un abcès de la fesse se préparait. On le découvre le surlendemain en pleine période d'état, qui coïncide avec le maximum des phénomènes cutanés, marqués d'un léger purpura. On incise, et le pus, examiné, est un pus à staphylocoques.

L'érythème au cours du traitement du diabète par l'insuline semble donc bien être une manifestation cutanée infectieuse, facilitée sans doute par les réactions cutanées de l'insuline, œdème ou urticaire, mais indépendante d'elles directement. D'ailleurs, la peau du diabétique n'est-elle pas fragile au premier chef, n'est-elle pas accueillante à l'infection ?

De même qu'elle est insuffisante à expliquer toutes les éruptions, la sensibilisation protéinique n'explique pas tous les œdèmes insuliniens.

3° *Action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau.* — Dans certains cas, les œdèmes font sans doute partie de la réaction anaphylactique. Mais il en est dont le mécanisme est tout autre et est bien plus intéressant. Ce sont ceux qu'on constate en dehors de tout phénomène clinique permettant de les attribuer à l'anaphylaxie, comme chez la malade de l'observation I. Aussi bien, MM. Léon Blum et Schwab, Widal, Abrami, A. Weill et Landat en ont-ils démontré l'existence et cherché l'explication.

Quelles sont les causes d'une rétention d'eau aussi importante ? MM. Léon Blum et Schwab en donnent deux : « Il faut, à notre avis, disent-ils, retenir les faits suivants : sous l'influence de l'insuline, les organes du diabétique grave, privés de glycogène et surchargés de graisse, s'appauvrissent en graisse et s'enrichissent en glycogène (Mac Leod, Banting et Best). Or, chaque fois

qu'un organe fait des réserves de glycogène, il s'enrichit en eau (Zung). Ce fait nous explique une série d'observations cliniques : en pathologie infantile, on a remarqué que l'alimentation riche en hydrates de carbone favorise la rétention d'eau. Dans le diabète, on observe souvent, au cours des cures d'hydrates de carbone, une rétention d'eau.

Une deuxième cause, qui nous paraît également jouer un rôle dans la genèse de cette rétention d'eau, réside dans l'influence de l'insuline sur l'acidose. Chez les diabétiques graves, l'intoxication acide a réduit au minimum la teneur de l'organisme en minéraux, la teneur en sodium des humeurs est abaissée. Quand l'acidose disparait, l'organisme refait ses réserves en minéraux, en particulier en sels de sodium dont la rétention favorise la rétention d'eau.

Toutefois, nous estimons que le premier facteur joue un rôle prépondérant. Voici, en effet, ce que l'on observe : quand on cesse les injections d'insuline ou quand on en abaisse les doses, on voit survenir une perte de poids avec forte diurèse qui se produit avant que l'acidose n'ait augmenté et ait pu exercer son action sur la teneur minérale. Dès que, par suite d'absence d'insuline, le trouble du métabolisme des hydrates de carbone qui est à la base du diabète reprend, le glycogène diminue et les tissus s'appauvrissent en eau. »

M. le Pr. Widal et ses collaborateurs rejettent ces hypothèses : leurs expériences en effet leur ont montré que les variations du taux de l'hydrémie ne sont parallèles ni à la glycémie ni à l'acidose urinaire, ni à la balance hydrocarbonées. Ils attribuent les œdèmes à une action

physiologique de l'insuline sur l'équilibre hydrique des tissus, en outre de ses fonctions glycolytique et anticétogène, et appuient leur opinion sur la recherche des variations de l'indice réfractométrique du sérum chez les diabétiques soumis au traitement par l'insuline. Ils pouvaient ainsi se rendre compte des moindres variations de l'hydrémie, des moindres troubles du métabolisme de l'eau liés à l'action de l'insuline. A côté de leur démonstration se trouve la critique de leurs expériences : en voici le résumé :

Ces auteurs ont recherché les variations de l'indice réfractométrique du sérum chez 8 diabétiques acétonuriques dont le sang était prélevé chaque matin à jeun par ponction veineuse. Chez plusieurs de ces malades la cure a été interrompue et reprise un certain nombre de fois, de sorte que l'observation a porté sur 19 périodes de cure. « Au cours de 19 cures d'insuline, jamais on n'a constaté de concentration sanguine; 15 fois, au contraire, il y eut dilution. Cette dilution sanguine, véritable œdème du sang, présente, en général, trois caractères des plus nets : sa rapidité d'apparition, son intensité, sa durée. Elle survient, en effet, avec une brusquerie remarquable, dans les 24 ou 48 premières heures de la cure ». Ces quelques lignes sont illustrées par l'observation d'un diabétique entré à l'hôpital en imminence de coma. Cinq jours après l'entrée, le traitement à l'insuline était commencé. Dès le lendemain, le réfractomètre accuse la diminution du taux de l'albumine du sérum sanguin. Les jours suivants, tandis que la dilution sanguine augmente, la balance révèle une augmentation légère du poids, de 1 kg. en 6 jours, « attribuable certainement à la réhydratation des tissus

car, durant toute cette période, le malade restait en déficit azoté, éliminant journellement de 15 à 20 gr. d'urée, pour une alimentation presque dépourvue d'albumine ». Ainsi, l'action de l'nsuuline sur le métabolisme de l'eau est *rapide* et *intense*.

Elle est encore *durable*. En effet, au 6e jour, on interrompt la cure d'insuline. Et pendant les 10 jours suivants, la dilution sanguine ne cesse de s'accentuer. Parallèlement, le poids augmente de 11 kgs. Au 5e jour à partir de la cessation du traitement, l'œdème apparaît à la face dorsale des pieds, pour s'étendre les jours suivants le long des jambes et gagner même les cuisses.

Au 11e jour seulement, les œdèmes fondent rapidement, le taux de l'albumine du sérum parallèlement augmente, de même que le poids du malade, maintenu cependant au même régime pendant toute la durée de l'observation, diminue très vite de 9 kg. « Pareille évolution peut s'observer même dans le cas où l'ydrémie progressive ne s'accompagne pas d'œdème. Toutefois, les faits que nous venons de rappeler, pour fréquents qu'ils soient, ne sont pas constants; et ce sont précisément les exceptions observées qui rendent impossible, à l'heure actuelle, tout essai rigoureux de compréhension du mécanisme d'action de l'insuline sur l'hydratation des tissus ». En effet, M. le Professeur Widal et ses collaborateurs ont constaté que le parallélisme n'est pas constant entre la dilution sanguine et la rétention totale d'eau de l'organisme. Ainsi, chez un de leurs malades, maintenu à un régime fixe et isohydrique, la concentration du sérum en albumine baissait, alors que le poids restait invariable. Faits que les auteurs expliquent en les interprétant comme un *déplacement d'eau* plutôt que comme une *rétention véritable*.

De plus, l'insuline ne produit pas constamment des variations de l'hydrémie; d'autres fois, ces variations, chez un même malade, apparaissent à l'occasion d'une première cure, allant parfois jusqu'à l'œdème, et sont nulles lors des cures suivantes, ou inversement; enfin il arrive que, malgré la continuation du traitement par l'insuline, le sang, après s'être d'abord dilué, se maintienne à un taux d'hydratation fixe ou même se concentre à nouveau.

Après avoir rappelé les troubles du métabolisme de l'eau qui accompagnent le diabète, et la facilité avec laquelle les diabétiques font des œdèmes en dehors de tout traitement insulinien, lors de cures de restriction alimentaire par exemple, MM. Widal, Veil, Abrami et Laudat concluent : « il est remarquable de constater que l'insuline est capable, et avec une grande fréquence, de déterminer des changements subits et profonds dans l'équilibre des humeurs ».

Pour obscurcir et compliquer encore le problème de l'action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau, on a noté (Léon Blum et Schwab), sous l'influence de l'insuline, à l'inverse de la rétention hydrique, l'apparition d'une transpiration, phénomène très rare chez les diabétiques desséchés.

En résumé : sensibilisation protéinique, infection, troubles du métabolisme de l'eau, tels sont les trois mécanismes qu'on peut invoquer pour expliquer les réactions cutanées de l'insuline. Ils sont vrais tous les trois sans doute. Ils peuvent aussi s'intriquer, et leur jeu simultané réalise le syndrome complexe de « l'erythrodermie œdémateuse ortiée insulinienne. »

CHAPITRE V

Traitement

Un certain nombre de précautions indispensables constituent le traitement préventif des accidents cutanés insuliniens.

Banting a insisté à juste titre sur l'intérêt qu'il y a à exposer la peau diabétique au plus petit trauma possible, en employant de fines aiguilles et des préparations d'insuline concentrées, actives sous un faible volume. Il n'est pas besoin d'ajouter que chez le diabétique, plus que chez tout autre malade, une asepsie rigoureuse de la peau est nécessaire.

De même dans la mesure du possible, on évitera de pratiquer des injections préventives de sérum (sérum de rougeoleux convalescent ou d'ancien rougeoleux, sérum antidiphtérique) qui peuvent contribuer à créer ou exagérer l'état de sensibilisation.

Enfin, la cuti-réaction des marques d'insuline dont on envisage l'emploi, en décelant la sensibilité du sujet vis-à-vis de tel ou tel lot, pourrait permettre de discriminer le produit non sensibilisant.

Le traitement curatif des accidents découle de leur pathogénie. On aura recours à la désensibilisation ou bien on changera d'insuline.

Ajoutons que les accidents locaux cèdent parfois à un simple changement dans la voie d'introduction de l'insu-

line; tel est le cas de la malade de l'observation I : elle supporte très bien les injections intra-musculaires alors que les injections sous-cutanées lui sont douloureuses et déterminent chez elle des accidents pseudo phlegmonux au lieu de l'injection.

Enfin Léon Blum et Schayb ont pu supprimer la douleur consécutive à l'injection en ajoutant de la novocaïne à leur préparation d'insuline.

CONCLUSIONS

Au cours du traitement du diabète par l'insuline, on peut observer deux sortes de réactions cutanées, les unes généralisées, les autres locales au point d'injection.

1° Les réactions généralisées sont :

a) L'urticaire;

b) Les érythèmes, de type scarlatiniforme ou morbilliforme;

c) Les œdèmes, provoquant une infiltration du tégument parallèle à une augmentation de poids qu'il faut distinguer de l'engraissement;

d) Ces diverses réactions peuvent se conjuguer entre elles et former ainsi des types cliniques variés; la plus intéressante parce qu'elle les réunit toutes, nous a semblé être « l'érythrodermie œdémateuse insulinienne », (Lereboullet, Lelong, Frossard).

2° Les réactions locales sont :

a) Les nodosités douloureuses;

b) L'infiltration œdémateuse, les phénomènes pseudophlegmoneux ou pseudo-érysipélateux;

c) Les abcès stériles.

3° Ces accidents sont bénins dans l'immense majorité des cas et ne doivent pas entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit de peser les indications du traitement. Il est

utile cependant d'attirer l'attention sur la gravité qu'ils peuvent prendre dans certains cas, pour rare que cela soit.

4° Le mécanisme de ces accidents est variable.

a) L'urticaire et les réactions locales aseptiques sont des phénomènes de sensibilisation protéinique, sans qu'il soit possible de préciser à l'heure actuelle si l'antigène sensibilisant est l'insuline elle-même ou les impuretés qui l'accompagnent;

b) Les érythèmes sont le plus souvent de nature infectieuse surajoutée;

c) Les œdèmes, parfois liés à l'anaphylaxie relèvent plus fréquemment d'une action spécifique de l'insuline sur le métabolisme de l'eau, action qui s'ajoute à ses fonctions glycolytique et anticétogène;

d) Tous ces mécanismes peuvent jouer soit isolément, soit simultanément et se trouvent probablement réunis dans « l'érythrodermie œdémateuse insulinienne » (Lereboullet, Lelong et Frossard).

5° Le traitement des accidents sera d'abord préventif : injection avec une aiguille fine, d'une aspesie rigoureuse; ménager, en un mot, la peau du diabétique. Eviter la sensibilisation aux protéines, les injections de sérum, à moins de nécessité.

Le traitement curatif découle de la pathogénie. Il consiste à changer d'insuline ou à essayer de la désensibilisation. Il apparaît donc nécessaire d'avoir à sa disposi-

tion les insulines des diverses fabrications françaises et étrangères. Et, à cet égard, nous nous associons volontiers à la protestation du Docteur Mauriac contre le protectionnisme draconnien qui empêche pratiquement l'entrée en France de produits qui se sont trouvés être pour la malade de Bordeaux de toute nécessité.

Par ailleurs le simple fait de changer la voie d'injection, de passer de la voie sous-cutanée à la voie intramusculaire pourra guérir certains accidents locaux.

Enfin l'adjonction de novocaïne à la préparation d'insuline s'est montrée efficace dans le traitement de la douleur consécutive à certaines injections.

Vu le doyen,
ROGER.

Vu le Président de la Thèse,
Léon BERNARD.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN AND SHERRILL. — Incidental difficulties of Insulin administration. Journal of The Metabolic Research Morristown. Nov. Dec. 1922 p. 937.

LÉON BLUM ET SCHWAB. — Le traitement du diabète sucré par l'insuline. Presse Médicale 21 juillet 1923.

BANTING CAMPBELL AND FLETCHER. — Journal of The Metabolic Research Morristown Nov. Déc. 1922, p. 550 et suivantes.

BANTING CAMPBELL AND FLETCHER. — Résultats obtenus avec l'insuline dans le traitement du diabète sucré. British médical, journal 6 janvier 1923.

BAUDOUIN. — L'insuline : Historique, modes de préparation, modes de titrage. Journal Médical Français sept. 1923.

BITH. — La conception actuelle de la pathogénie du diabète et des glycosuries et de leur traitement. Le concours Médical 21 mai 1924.

BROCQ. — Traité de dermatologie.

ELLIOT. JOSLIN, HORACE GRAY AND HOWARD F. ROOT. — Journal of the Metabol. Research Morristown Nov. Déc. 1922, p. 667.

FISHER (N. H.). — Am. Journal of Physiology. Sept. 1923. Toxic and active fraction in Pancreas.

GEVELIN. — Clinical studies ou insulin. Journal of the Metabolic Research Morristown. Nov. Déc. 1922, p. 767.

JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS 15 sept. 1910. L'anaphylaxie.

MARCEL LABBÉ. — Journal médical Français : Le traitement du diabète par l'insuline septembre 1923.

LEREBOULLET. — Diabète infantile et insuline. Journal médical Français sept. 1923.

LEREBOULLET, MARCEL LELONG ET M. FROSSARD. — Un cas de diabète infantile traité par l'insuline avec accidents cutanés graves L'erythrodermie, œdémateuse insulinienne. Bull. et Mem. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 25 juillet 1924.

MARFAU. — Traité de la diphtérie.

MILIAN. —Arsénobenzol, érythème et rubéole. Paris Médical 11 août 1917.

Erythème arsenical œdémateux desquamatif. Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris.

La dermatologie et la syphiligraphie en 1920. Paris Médical 6 mars 1920.

MAURIAC. — Un cas de sensibilisation aux insulines impures. avec accidents d'anaphylaxie locale chez une petite fille, Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux. 25 janvier 1925.

NOBÉCOURT. — Le traitement par l'insuline du diabète sucré des enfants. Journal des Praticiens, 7 février 1925.

PAGNIEZ. — Les maladies liées à l'anaphylaxie in traité de médecine collection Widal, fasc. VII.

RATHERY. — Journal médical Français sept. 1923.

DESGREZ-BIERRY-RATHERY. — Titrage et posologie de l'insuline Paris Médical 3 mai 1924.

RAVAUT. — Bull. et Mem de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 17 Nov. 1911.

LE NOIR, RICHET FILS ET RENARD. — Reproduction expérimentale par la cuti ou l'intradermoréaction des phénomènes généraux anaphylactiques. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris, 4 août 1921.

MILLS STURTEVANT — One case of, local anaphylaxis under sinsulin treatment. Journal of the Am. Association 1923 p. 964.

WILDER, BOOTHBY, BARBORKA, KITCHEN. ADAMS. — Clinical observations ou insuline. Journal of the Metabolie Research. Morristown Nov. Déc. 1922, p. 705 et suivantes.

WIDAL, ABRAMI VEILL ET LAUDAT. — L'Hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. Presse Médicale 5 juillet 1924.

MAURICE RAYNAUD ET ADRIEN LACROIX. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdèmes insuliniens. Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 4 Juin 1925.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION		11
CHAPITRE PREMIER	Historique	13
CHAPITRE II	Observations	18
CHAPITRE III	Etude clinique	40
	I. L'urticaire	41
	II Les érythèmes	45
	III Les œdèmes	48
	IV « L'érythrodermie œdémateuse ortiée »	52
	V Les récations locales	56
	1° La douleur	56
	2° Les réactions non suppurées	57
	3° Les réactions suppurées	58
CHAPITRE IV	Pathogénie	63
CHAPITRE V	Traitement	78
CONCLUSIONS		80